31761054758925

243
M21

DIE

PFLANZEN-ALKALOIDE

Sonder-Abdruck

aus

„Roscoe-Schorlemmer's Lehrbuch der organischen Chemie“

Achter Band

DIE

PFLANZEN-ALKALOIDE

VON

JUL. WILH. BRÜHL
PROFESSOR AN DER UNIVERSITÄT HEIDELBERG

IN GEMEINSCHAFT MIT

EDVARD HJELT UND OSSIAN ASCHAN
PROFESSOREN AN DER UNIVERSITÄT HELSINGFORS

MIT EINGEDRUCKTEN ABBILDUNGEN

195 2 44
2 4 25

BRAUNSCHWEIG
DRUCK UND VERLAG VON FRIEDRICH VIEWEG UND SOHN
1900

QD
421
B78

Alle Rechte, namentlich dasjenige der Uebersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten

Germany

VORWORT.

Die vorliegende Monographie der Pflanzenalkaloide ist eine Sonderausgabe eines Theiles des demnächst erscheinenden VIII. Bandes von Roscoe-Schorlemmer, Ausführliches Lehrbuch der Chemie.

Seitdem „Die Pflanzenalkaloide“ von Pictet (1891) und Guareschi's „Einführung in das Studium der Alkaloide“, deutsch bearbeitet von Kunz-Krause (1896), veröffentlicht worden sind, ist noch kein Decennium verflossen. Wenn in diesem für andere Wissenschaften kurzen, in dem rapiden Entwickelungsgange der Chemie aber schon recht ansehnlichen Zeitabschnitte auch nicht gerade fundamentale Umwälzungen auf dem Gebiete der Alkaloide stattgefunden haben, so ist doch immerhin so viel neues entdeckt worden, dass manchem sich speciell für diesen Gegenstand interessirenden eine Sonderausgabe des betreffenden Theiles des Roscoe-Schorlemmer willkommen sein wird.

Der Druck dieser neuen Bearbeitung der Alkaloide hat im Januar 1900 begonnen und ist im October zum Abschluss gelangt. Die Literatur ist bis dahin berücksichtigt worden, bis auf wenige seither erschienene Abhandlungen über Pilocarpin und einige andere Alkaloide, welche Publicationen nicht mehr benutzt werden konnten.

Es sind in dem vorliegenden Buche alle Pflanzenalkaloide, je nach ihrer Bedeutung mehr oder weniger ausführlich, behandelt worden, und ausserdem auch diejenigen synthetisch erhaltenen Basen, welche zu den Pflanzenalkaloiden in Beziehung stehen und in der Regel zu den Alkaloiden gerechnet werden. Diese Abkömmlinge des Pyridins, Chinolins etc. sind indessen hier kürzer behandelt, als die eigentlichen Pflanzenalkaloide, da sie bereits

in der vor Jahresfrist erschienenen „Chemie der sechsgliedrigen heterocyklischen Systeme“ (Sonderabdruck von Roscoe-Schorlemmer, Bd. VII) eingehend bearbeitet worden sind. Immerhin findet man in dem vorliegenden Bande auch die künstlichen Alkaloide neben den Pflanzenalkaloiden so hinreichend berücksichtigt, dass eine vollständige Monographie des so überaus wichtigen Gesammtgebietes der Alkaloide entstanden ist.

Getreu den bisher für das Werk von Roscoe-Schorlemmer leitend gewesenen Grundsätzen, ist auch bei der Bearbeitung dieses Gegenstandes nicht allein auf eine thunlichst vollständige und zuverlässige Zusammentragung des stets an den Quellen geschöpften Materials Sorge getragen, sondern es ist ebenso sehr auf eine historische und wissenschaftlich anregende Darstellung Bedacht genommen worden. Gerade bei den Alkaloiden mit ihren vielseitigen Beziehungen zum praktischen Leben ist es verhältnissmässig leichter als bei manchen anderen, abstracteren Gebieten der Chemie, das Interesse eines weiteren Kreises zu fesseln. So darf wohl der Hoffnung Ausdruck gegeben werden, dass in diesem Buche nicht nur der Chemiker, sondern auch der Arzt, Pharmakologe und Pharmaceut, sowie der Biologe Belehrung und manche Anregung zu weiterer Forschung finden werden.

Möge diese Monographie der Alkaloide sich einer gleichen Anerkennung zu erfreuen haben, wie die 1898 und 1899 als Sonderausgaben von Roscoe-Schorlemmer erschienenen Monographien der fünf- und der sechsgliedrigen heterocyklischen Systeme.

Heidelberg, im October 1900

J. W. Brühl.

INHALTSVERZEICHNISS.

Seite

Einleitung 1

Entdeckung der Alkaloide 1. Begriff der Alkaloide 2. Verbreitung im Pflanzenreiche 3. Alkaloide verwandter Pflanzen 3. Aehnlich gebaute Alkaloide 3. Vorkommen der Alkaloide 4. Darstellung 5. Eigenschaften 5. Optische Activität 6. Oudemann'sche Regeln für das Drehungsvermögen 6. Reactionen der Alkaloide 6. Doppelverbindungen mit anderen Körpern 7. Verhalten gegen Reagentien 8. Hydrolytische Spaltungen 8. Apoalkaloide 8. Norverbindungen 9. Alkylirte Alkaloide 9. Reduction der Alkaloide 9. Oxydation der Alkaloide 9. Abbau der Alkaloide 10. Beispiele 10. Alkaloide bekannter Structur 11, 12. Totale Synthese einiger Alkaloide 12, 13. Durch Partialsynthese dargestellte Alkaloide 14. Die physiologische Wirkung der Alkaloide 14. Die analytische Bestimmung 14. Eintheilung der Alkaloide 16.

I. Alkaloide der Pyrrolidingruppe.

Hygrine.

Historisches und Darstellung 17. *α-Hygrin* 18. *Hygrinsäure* 18. Constitution des α-Hygrins 19. *Cuskhygrin* 19. Hydrat desselben 20. *β-Hygrin* 20.

II. Alkaloide der Pyridingruppe.

1. Trigonellin, $C_7H_7NO_2$.

Darstellung 21. Eigenschaften 22. Bestimmung der Constitution 22. Synthese 23. Salze 23.

2. Jaborandialkaloide.

Pilocarpin, $C_{11}H_{16}N_2O_2$ 25

Historisches 25. Constitution des Pilocarpins 25. Abbau des Pilocarpins 26. Synthese des Pilocarpins 27. Neuere Arbeiten über

Seite

Pilocarpin 28. Eigenschaften 28. Salze 29. *Pilocarpinsäure* 29. *β*-**Pilocarpin** 30. *β-Pilocarpinsäure* 30. Salze des *β*-Pilocarpins 30.

Pilocarpidin, $C_{10}H_{14}N_2O_2$ 31
Historisches 31. Salze 31. Umwandlung in *Jaboridin* 31.

Weitere Jaborandialkaloide 32
Jaborin, $C_{22}H_{32}N_4O_4$ 32. **Pseudojaborin** und **Pseudopilocarpin** 32. Salze 32.

3. Alkaloide der Arecanuss.

Darstellung und Trennung 33.
a) Constitution des **Arecolins** und **Arecaïdins**. Synthese des Arecolins 34. Synthese des Arecaïdins 35.
b) Constitution des **Arecaïns** und **Guvacins** 36. Synthese des Arecaïns 36.

Arecolin, $C_8H_{13}NO_2$ 37
Eigenschaften 37. Salze 37. *Homarecolin* 38.

Arecaïdin, $C_7H_{11}NO_2 + H_2O$ 38
Darstellung 38. Eigenschaften 38. Salze 38.

Arecaïn, $C_7H_{11}NO_2 + H_2O$ 39
Darstellung 39. Eigenschaften 39. Salze 39.

Guvacin, $C_6H_9NO_2$ 39
Eigenschaften 39. Salze 40.

4. Die Coniumalkaloide.

Coniin, $C_8H_{17}N$ 41
Historisches 41. Constitution des Coniins 42. Darstellung 42. Eigenschaften des d-Coniins 43. Salze 43. *l-* und *i-Coniin* 43. *Conylthiocarbaminsaures Coniin* 44. Derivate des d-Coniins 44.

n-Methylconiin, $C_9H_{19}N$ 44
Darstellung 44. Eigenschaften 44. Salze 44.

Conydrin und **Pseudoconydrin** 44
Eigenschaften des Conydrins 44. Salze 45. Zerlegung unter Wasserabspaltung 45. *α-Conicein, β-Conicein* 45. *ε-Conicein* 46.

Pseudoconydrin 46
Salze 47. Verschiedene Modificationen 47. Umwandlung der Modificationen in einander 47.

γ-**Coniceïn**, $C_8H_{15}N$ 48
Historisches 48. Muthmaassliche Constitution 49. Salze 49.

5. Piperin. $C_{17}H_{19}NO_3$.

Constitution des Piperins 50. Synthese des Piperins 51. Darstellung 52. Eigenschaften 52.

6. Chrysanthemin, $C_{14}H_{28}N_2O_3$.

Historisches 53. Darstellung 53. Eigenschaften 53. Salze 53. Abbau des Chrysanthemins 54. *Oxychrysanthemin* 54. Constitution 54.

Seite

7. Nicotin, $C_{10}H_{14}N_2$.

Historisches 55. Vorkommen 55. Darstellung 55. Eigenschaften 56. Salze 56. Abbau des Nicotins 56. *Nicotinmonojodmethylat* 57. *Nicotinisomonojodmethylat* 57. *Metanicotin* 59. *Dibromcotinin, Dibromticonin* 60. *Isodipyridin* 61. *Nicotyrin* 61. Synthese des *Nicotyrins* 62. Derivate des Nicotins 62. *Hexahydronicotin* 63. *Octohydronicotin* 64.

8. Solanumbasen.

Atropin, $C_{17}H_{23}NO_3$ 65

Vorkommen 65. Historisches 65. Darstellung 66. Atropingehalt verschiedener Pflanzentheile 67. Eigenschaften des Atropins 67. *Apoatropin* 68. Reactionen auf Atropin 68. Salze 68.

Spaltungen und Synthese des Atropins 68. Hydrolytische Spaltung 69. Synthese des Atropins 69. *d-Atropin* 70. *l-Atropin* 71. *Tropin,* $C_8H_{15}NO$ 71. Salze 71.

Die Constitution des Tropins 71. *Tropidin* 72. *Norhydrotropidin* 73. Formel von Ladenburg 74. Aeltere Formel von Merling 74. Aufspaltung des Piperidinringes 75. *α-Methyltropidin* 77. Constitution des Tropidins nach Merling 78. Aufspaltung des Methyltropidinammoniumhydroxyds 78. Spätere Tropinformel von Merling 78. Die *Tropinsäure* 79. Die Untersuchungen über Atropin von Willstätter 80. Erstere Tropinformel von Willstätter 82. *Piperylencarbonsäure* 83. Spätere Tropinformel von Willstätter 84.

Die Tropeïne 84. *Benzoyltropeïn* 85. *Homatropin* 85. *Pseudoatropin* 85. *Mydriasis* 86.

Aus Tropin durch Spaltung ableitbare Verbindungen 86. Nomenclatur dieser Verbindungen 86. *Norhydrotropidin* 86. *Tropigenin* 87. *Nortropinon* 88. *Hydrotropidin* 88. *Tropinon* 89. *Oxymethylentropinon* 90. *Dihydroxytropidin* 90. *Tropidin* 91. *Tropinsäure* 91. Abbau der Tropinsäure 92. *i-Tropinsäure* 93. *d-Tropinsäure* 93. *Tropiliden* 93.

Hyoscyamin, $C_{17}H_{23}NO_3$ 94

Duboisin 94. Historisches 94. Spaltung des Hyoscyamins 95. Eigenschaften 96. Salze 96.

Benzoyl-ψ-tropeïn oder Tropacocaïn. $C_{15}H_{19}NO_2$ 96

Historisches 96. Synthese des Benzoyl-ψ-tropeïns 97. Eigenschaften der Base 97. Salze 98.

ψ-Tropin, $C_8H_{15}NO$. Darstellung und Salze 98. *ψ-Homatropin* 99. *ψ-Tropigenin* 99.

Mandragorin und Pseudohyoscyamin, $C_{17}H_{23}NO_3$ 99

Alraunwurzel 99. *Mandragorin* 99. Eigenschaften und Salze 100. *Pseudohyoscyamin* 100.

Solanumbasen von der Zusammensetzung $C_{17}H_{21}NO_2$ 100

Apoatropin 100. Eigenschaften 101. Spaltung 101. *Hydroapoatropin* 101. Salze 101.

Belladonnin 102. Historisches 102. Darstellung 102. *Bellatropin* 103. Salze 103.

Seite

Scopolamin oder Hyoscin, $C_{17}H_{23}NO_4$ 103

Historisches 103. Darstellung 104. Eigenschaften und Salze 104. *i-Scopolamin* 105. *Atroscin* 105.

Scopolin 106. Scopoleïne 106. *Tropylscopoleïn* 107.

9. Cocaalkaloide.

Cocaïn, $C_{17}H_{21}NO_3$ 108

Historisches 108. Hydrolytische Spaltung 108. *Ecgonin* 108. *Anhydroecgonin* 109. Aeltere Ecgoninformel von Einhorn 110. Ecgoninformel von Einhorn und Tahara 111. Abbau des Ecgonins 111. Ecgoninformel von Willstätter 112. Constitution des Cocaïns 113.

Darstellung und Eigenschaften des Cocaïns 114. Homologes Cocaïn 115. Reactionen auf Cocaïn 115. Salze des Cocaïns 116.

Synthesen und technische Darstellung des Cocaïns 116. Methode von Liebermann und Giesel 117. Methode von Einhorn und Klein 117.

Ecgonin 117. Eigenschaften 118. Salze 118. *Methylbetaïn des Ecgonins* 119. *Ecgoninmethylster* 119. *Ecgoninamid* 120. *d-Ecgonin* 120. *d-Cocaïn* 120.

Acylderivate des Ecgonins und seines Methylesters 121. *Benzoyl-l-ecgonin* 121. *Cinnamylecgonin* 122. Cinnamylcocaïne 122. Andere acylirte Ecgonine resp. Cocaïne 123.

Die Truxillsäuren und Truxilline 124. *α-Truxillsäure* 124. *α-Truxillin* 125. *β-Truxillsäure* 125. *β-Truxillin* 126. *γ-Truxillsäure* und *γ-Truxillin* 126. *δ-Truxillsäure* 126.

Umwandlungsproducte des Ecgonins 127. *Nor-l-ecgonin* 127. *Nor-d-ecgonin* 128. *Anhydroecgonin* 129. Eigenschaften und Salze 129. *Jodmethylat des Anhydroecgoninäthylesters* 130. Cycloheptatriensäuren 130, 131. *Anhydroecgonindibromid* 131. Aufspaltungen desselben 132. *Hydroecgonidin* 134. *Dioxyanhydroecgonin* 134.

α-Ecgonin 135. **α-Cocaïn** 136.

10. Alkaloide der Granatwurzelrinde.

Pseudopelletierin, $C_9H_{15}NO$ 137

Darstellung und Eigenschaften 137. Historisches 137. Salze 138.

Die Constitution des Pseudopelletierins 138. *Norgranatanin* 139. Formeln von Ciamician und Silber 140. Formel von Piccini 142.

Derivate des Pseudopelletierins 143. *Granatanin* 143. *Granatolin* 143. *Granatonin* 144. *Granatenin* 144. *n-Methylgranatanin* 145. *n-Methylgranatolin* 145. *n-Methylgranatenin* 146. *Granatol* 147. *Granaton* 147. *n-Methylgranatsäure* 147.

Die übrigen Alkaloide der Granatwurzelrinde 148

Pelletierin, $C_8H_{15}NO$ 149.

Isopelletierin, $C_8H_{15}NO$ 149.

Methylpelletierin, $C_9H_{17}NO$ 149.

Isomethylpelletierin, $C_9H_{17}NO$ 149.

11. Sparteïn, $C_{15}H_{26}N_2$.

Seite

Darstellung und Eigenschaften 151. Salze 151. Einwirkung von Oxydationsmitteln auf Sparteïn 152.

Oxysparteïne 153. *Oxysparteïn* 153. *Dioxysparteïn* 154. *Dehydrosparteïn* 155. *Trioxysparteïn* 155.

12. Cytisin, $C_{11}H_{14}N_2O$.

Vorkommen 156. Darstellung 157. Reactionen 157. Eigenschaften 158. Salze 158. *Methylcytisin* 159. *Dimethylcytisin* 159.

III. Alkaloide der Chinolingruppe.

1. Chinaalkaloide.

Vorkommen 161. Gehalt der Chinarinden an Alkaloiden 162. Die Säuren der Chinarinden 162. Bestimmung der Alkaloidmenge in den Chinarinden 162. Chinologie 163. Uebersicht der Chinabasen 164. Ermittelung der Constitution des Cinchonins und Chinins 164. *Cinchonin-* resp. *Chininsäure* 165. *Merochinen* 165. *Apocinchen* und *Apochinen* 166. Constitution des Merochinens und der Cincholoiponsäure 167. *Cinchotenin* und *Chitenin* 168. Constitution des Cinchonins und Chinins 168.

Cinchonin, $C_{19}H_{22}N_2O$ 169

Historisches 169. Darstellung und Eigenschaften 170. Spaltungen des Cinchonins 171. Salze 171.

Halogenalkylate, Alkyl- und Acylverbindungen des Cinchonins 172. *Dimethylcinchonin* 172. *Aethylcinchonin* 174. *Benzylcinchonin* 174. *Benzoylcinchonin* 175.

Additionsderivate des Cinchonins 175. *Tetrahydrocinchonin* 175. Halogenwasserstoffadditionsproducte 176. Halogenadditionsproducte 177.

Chinin, $C_{20}H_{24}N_2O_2$ 178

Historisches 178. Vorkommen 178. Darstellung 179. Eigenschaften 179. *Chininhydrat* 179. Thalleiochinreaction 180. Physiologische Wirkung 181. Constitution 181. Salze 182. *Herapathit* 183.

Halogenalkylate, Alkyl- und Acylverbindungen des Chinins 184. *Methylchinin* 185. *Acetylchinin* 186. *Benzoylchinin* 186. *Euchinin* 187.

Substitutionsderivate des Chinins 187. *Dinitrochinin* 187. *Chininsulfonsäure* 187.

Additionsderivate des Chinins 187. *Tetrahydrochinin* 187. Halogenhydroadditionsproducte 188. Halogenadditionsproducte 189.

Apochinin 189. *Aethyläther* 190. *Hydrochlorapochinin* 190.

Seite

Dehydro- und Desoxyderivate des Cinchonins und Chinins 190. *Dehydrocinchonin* 190. *Cinchoninchlorid* 191. *Octohydrocinchen* 191. *Chininchlorid* 192. *Desoxycinchonin* 192. *Desoxychinin* 192. *Cinchen* 193. *Merochinen* 193. *Cinchensulfonsäure* 194. *Dehydrocinchen* 195. *Chinen* 195. *Dehydrochinen* 196.

Apocinchen und Apochinen 196. Abbau des Apocinchens 197. *Oxyapocinchen* 198. Alkylapocinchensäuren 199. Chinolinphenetoldicarbonsäure 199. *Homoapocinchen* 200. *Apochinen* 200. *Aminoapochinen* 201.

Spaltungsproducte des Cinchonins und Chinins, aus der „zweiten Hälfte" des Moleculs entstanden 201. *Merochinen* 202. *Cincholoiponsäure* 203. *Loiponsäure* 203.

Cinchotenin und Chitenin 204. *Cinchotenin* 204. *Chitenin* 205. *Nichin* 206. *Isonichin* 206.

Durch Umlagerung des Cinchonins erhaltene isomere Basen, die in der Natur nicht vorkommen 207. *α-* und *β-Isocinchonin* 208. *δ-* und *ε-Cinchonin* 209. *Tautocinchonin* und *Allocinchonin* 210. *Cinchonicin* (Cinchotoxin) 210.

Aus Chinin durch Umlagerung entstandene isomere Basen 212. *Pseudochinin* 212. *Chinicin* 212.

Cinchonidin, $C_{19}H_{22}N_2O$ 213

Vorkommen 213. Eigenschaften 214. Salze 215. *Tetrahydrocinchonidin* 217. *Cinchonidinchlorid* 217. *Cinchotenidin* 218.

Durch Umlagerung gebildete Isomere des Cinchonidins 218. *β-Cinchonidin* 218. *Apocinchonidin* 219. *Homocinchonidin* 219.

Chinidin oder Conchinin, $C_{20}H_{24}N_2O_2$ 220

Historisches 220. Darstellung 221. Eigenschaften 221. Salze 222. *Acetylchinidin* 222. Additionsproducte des Chinidins 222. *Desoxychinidin* 223. *Chitenidin* 223. *Apochinidin* 223. *Isochinidin* 224.

Cupreïn, $C_{19}H_{22}N_2O_2$ 224

Historisches 224. Darstellung 225. Salze 225. *Cupreïn-Chinin* oder *Homochinin* 226. Aetherhomologe des Chinins (Cupreïnalkyläther) 226. *Chinmethylin, Chinäthylin* (Chinalkyline) 226.

Hydrocinchonin und Hydrocinchonidin, $C_{19}H_{24}N_2O$ 227

Hydrocinchonin oder Cinchotin 227. *Dihydrocinchen* 228. Spaltung desselben 228. *Hydrocinchonidin* 229.

Hydrochinin und Hydrochinidin, $C_{20}H_{26}N_2O_2$ 230

Hydrochinin 230. Salze 230. *Hydrochinicin* 231. *Hydrocupreïn* oder *Oxyhydrocinchonin* 231. *Hydrochinidin* 231.

Chinamin und Conchinamin, $C_{19}H_{24}N_2O_2$ 232

Chinamin 232. *Chinamidin* 233. *Chinamicin* 233. *Apochinamin* 233. *Conchinamin* 233.

Dicinchonin, $C_{38}H_{44}N_4O_2$, **und Diconchinin,** $C_{40}H_{46}N_4O_3$ 234

Dicinchonin 234. *Diconchinin* 234.

Paricin und Javanin 235

Alkaloide der Cuscorinde 235

Aricin 235. *Cusconin* 236. *Cusconidin* 236.

Cuscamin und Cuscamidin 236

Seite

Alkaloide aus *Remija Purdieana* 237

Abscheidung der Alkaloide 237. *Cinchonamin* 238. *Concusconin* 239. *Chairamin* 239. *Conchairamin* 239. *Chairamidin* 239. *Conchairamidin* 240.

2. Strychnos-Alkaloide.

Strychnin, $C_{21}H_{22}N_2O_2$ 241

Historisches 241. Constitution des Strychnins 242. Aeltere Arbeiten 242. Oxy- und Hydroxystrychnine 244. *Strychnol* 245. Tafel's Untersuchungen 245. *Strychninsäure* 245. *Methylstrychnin* 247. *Isostrychninsäure* 249. Hydroderivate des Strychnins 251. *Desoxystrychnin* 251. *Dihydrostrychnolin* und *Strychnolin* 252. *Tetrahydrostrychnin* 253. *Strychnidin* 253.

Darstellung und Eigenschaften des Strychnins 254. Trennung von Brucin 255. Gehalt verschiedener Pflanzentheile an Strychnin 255. Salze 256. Physiologische Wirkung 257.

Reactionen und qualitative Bestimmung des Strychnins 257. Quantitative Trennung von Brucin 259.

Substitutionsproducte des Strychnins 260. Chlorstrychnine 260. Bromstrychnine 261. Nitrostrychnine 261. *Aminostrychnin* 261. Strychninsulfonsäuren 262.

Strychninsäure und Derivate 262. Darstellung der Strychninsäure 262. *Dinitrostrychninhydrat* 263. *Kakostrychnin* 263. Jodmethylate der Strychninsäure 264. *Methylstrychnin* 264. *Dimethylstrychnin* 265.

Isostrychninsäure und Derivate 266. Darstellung 266. Eigenschaften 266. *n-Methylisostrychninsäure* 267. Jodmethylate der Isostrychninsäure 268. *Dinitroisostrychninsäure* 269.

Dinitrostrychol und Derivate 269. *Dinitrostrycholcarbonsäure* 269. *Dinitrostrychol* 269. *Trinitrostrychol* 270.

Reductionsproducte des Strychnins 270. Schematische Darstellung 270. *Tetrahydrostrychnin* 271. *Strychnidin* 272. *Desoxystrychnin* 272. *Desoxystrychninsäure* 273. *Strychnolin* 273. *Dihydrostrychnolin* 274.

Brucin, $C_{23}H_{26}N_2O_4$ 274

Allgemeines 274. Aeltere Arbeiten 275. Untersuchungen von Tafel 276.

Eigenschaften des Brucins 278. Darstellung 278. Reactionen 279. Salze 279.

Substitutionsproducte des Brucins 280. Nitrobrucine 280.

Brucinsäure und Derivate 281. *Methylbrucin* 282. *Kakothelin* 282.

Curarealkaloide 282

Allgemeines 282.

Basen aus Tubocurare 283. *Curin* 284. *Tubocurarin* 285.

Basen aus Calebassencurare 285. *Curarin* 285.

Basen aus Topfcurare 286. *Protocurin* 286. *Protocuridin* 287. *Protocurarin* 287.

IV. Alkaloide der Isochinolingruppe.

1. Opiumalkaloide.

Seite

Opium 288. Verzeichniss der Opiumalkaloide 289. Abscheidung und Trennung der Alkaloide 290.

Papaverin, $C_{20}H_{21}NO_4$ 291

Allgemeines 291. Eigenschaften 291. Verhalten des Papaverins 292. Spaltungen 292. Constitution 293. Salze 293. Alkyladditionsproducte 294. Substitutionsproducte 295. *Tetrahydropapaverin* 295. *Papaverolin* 296. *Papaveraldin* 296. Alkyladditionsproducte desselben 297.

Narcotin, $C_{22}H_{23}NO_7$ 297

Historisches 297. Darstellung 298. Eigenschaften 298. Abbau des Narcotins 299. Oxydationsproducte 300. *Cotarnsäure* 301. Constitution des Cotarnins 301. Constitution des Narcotins 302. Salze des Narcotins 302. *Pseudonarceïn* 302. *Homonarceïn* 303. *Isonarcotin* 304. Substitutionsproducte des Isonarcotins 304.

Cotarnin und Derivate 304. Salzbildung bei Cotarnin 305. Darstellung 305. Alkyladditionsproducte 306. *Cyancotarnin* 307. *Cotarninsulfid* 308. *Cotarninoxim* 309. *Cotarnaminsäure* 310. *Cotarnon* 310. *Cotarnsäure* 311. Halogensubstitutionsproducte des Cotarnins und Derivate 311.

Tarconinverbindungen 313. Allgemeines 314. *Tarconin* 315. Halogensubstitutionsproducte des Tarconins 316. Tarconinsäuren 318. *Tarconol* 318. Alkylirte Bromtarconinsäuren 319. *Tarconsäure* 319. *Tarnin* und *Cupronin* 320. *Nartinsäure* 321.

Hydrocotarnin, $C_{12}H_{15}NO_3$ 321

Constitution 321. Eigenschaften 321. Derivate 322.

Gnoscopin, $C_{22}H_{23}NO_7$ 322

Oxynarcotin, $C_{22}H_{23}NO_8$ 323

Narceïn, $C_{23}H_{27}NO_8 + 3\,H_2O$ 323

Historisches 323. Eigenschaften 324. *Pseudonarceïn* 324. Constitution des Narceïns 325. Abbau des Narceïns 326. Salze und Ester des Narceïns 327. *Narceïnamid* 327. *Narceïnoxim* 328. *Narceonsäure* 328. *Narceïnsäure* 329.

Morphin, $C_{17}H_{19}NO_3 + H_2O$ 329

Historisches 329. Darstellung 330. Eigenschaften 330. Chemisches Verhalten 331. Beziehungen zum Codeïn 331. *Methylmorphimethin* 332. Morphinformel von Knorr 332. Morphenole 334. *Morphol* 334. Constitution des Morphenols und Morphols 335. Constitution des Morphins 335. Verhalten des Morphins 336. Salze 336. Aether und Ester 337. *Codeïn* 337. Acetylmorphine 338. Benzoylmorphine 338. *Morphinschwefelsäure* 339. Substitutionsproducte des Morphins 339. *Dioxymorphin* 340. *Morphinviolett* 340. *Apomorphin* 341.

Codeïn, $C_{18}H_{21}NO_3$ 341

Historisches 341. Künstliche Darstellung des Codeïns 342. Eigenschaften 343. *Methylmorphimethin* 344. Acylirte Codeïne 347.

Seite

Substitutionsproducte des Codeïns 347. *Chlorcodid* 347. *Pseudocodeïn* 348. Polycodeïne 349.

Pseudomorphin, Dehydromorphin, $C_{34}H_{36}N_2O_6$ 349

Historisches 349. Darstellung und Eigenschaften 350. Salze 350. Derivate 351.

Thebaïn, $C_{19}H_{21}NO_3$ 351

Darstellung 351. Eigenschaften 352. Abbau 352. *Thebenin* 352. *Thebaol* 352. Constitution des Thebaïns 353. *Methebenin* 354. *Morphothebaïn* 355. Thebaïnalkyljodide 355. Dihydro- und Isodihydrothebaïn 356. *Thebenin* 357. Alkylirte Thebenine 359.

Morphothebaïn 360. Derivate 360. Constitution 361.

Uebrige Opiumalkaloide 361

Codamin, $C_{20}H_{25}NO_4$ 362

Laudanin, $C_{20}H_{25}NO_4$ 362

Laudanidin, $C_{20}H_{25}NO_4$ 363

Laudanosin, $C_{21}H_{27}NO_4$ 363

Mekonidin, $C_{21}H_{23}NO_4$ 363

Lanthopin, $C_{23}H_{25}NO_4$ 364

Cryptopin, $C_{21}H_{23}NO_3$ 364

Protopin, $C_{20}H_{19}NO_5$ 364

Tritopin, $C_{42}H_{54}N_2O_7$ 364

Xanthalin, $C_{37}H_{36}N_2O_9$ 364

2. Hydrastisalkaloide.

Hydrastin, $C_{21}H_{21}NO_6$ 366

Historisches 366. Darstellung 366. Eigenschaften 367. Salze 367. Abbau des Hydrastins 368. Salzbildung des Hydrastinins 369. Verwandlung des Hydrastinins in Hydrohydrastinin und Oxyhydrohydrastinin 369. Abbau des Hydrastinins zu Hydrastsäure und Piperonylsäure 370. Bildung des Hydrastals 371. Synthese des Hydrohydrastinins 372. Constitution des Hydrastins 372.

Hydrastinhalogenalkylate und Alkylhydrastine 373. Aufspaltung der Hydrastinhalogenalkylate 373. Salzbildung bei den Hydrastinalkylhydroxyden 374. Uebergang des Hydrastins in Alkylhydrasteïne 375. Einwirkung von Ammoniak auf die Alkylhydrasteïne 375. *Hydrastinmethyljodid* 376. *Methylhydrastin* 376. *Aethylhydrastin* 377. *Benzylhydrastin* 378.

Alkylhydrasteïne 378. Bildung der Alkylhydrasteïne 379. Eigenschaften 379. *Methylhydrasteïn* 380. *Methylhydrasteïnoximanhydrid* 380. *Methylhydrasteïnphenylhydrazinanhydrid* 381. *Aethylhydrasteïn* 381.

Alkylhydrastamide und Alkylhydrastimide 381. Bildung 382. Eigenschaften 382, 383. *Methylhydrastamid* 383. *Methylhydrastimid* 383. Derivate derselben 384. Andere Alkylhydrastamide und -imide 385.

Hydrastinin 386. Constitution 387. Salze 387. Oxim 387. Alkylhalogenadditionsproducte 388. *Hydrastal* 388. *Hydrastsäure* 388. *Hydrastininsäure* 389.

Hydrohydrastinin 389. Eigenschaften 389. Synthese 390. Alkylderivate 390.

Oxyhydrastinin 391. Eigenschaften 391. Salze 391.

Canadin, $C_{20}H_{21}NO_4$ 392

3. Berberisalkaloide.

Seite

I. Berberin, $C_{20}H_{17}NO_4$ 393

Vorkommen 393.

Constitution des Berberins 394. Abbau durch Oxydation 395. Oxydationsproducte 395. Abbau der Berberilsäure 396. Constitution der Berberilsäure 398. Abbau des Berberals 399. Constitution des Berberals 400. Constitution des Berberins 401.

Darstellung und Eigenschaften 401. Reindarstellung 401. Salze 402. Polysulfide 402. Physiologische Wirkung 403.

Hydroberberin 403. Salze 403. Alkylirte Hydroberberine 404.

Die stickstoffhaltigen Oxydationsproducte des Berberins 405. *Oxyberberin* 405. *Dioxyberberin* 406. *Berilsäure* 406. *Berberal* 407. *Berberilsäureanhydrid* 407. *Berberilsäure* 408.

II. Weitere Berberisalkaloide 408

Oxyacanthin, $C_{19}H_{21}NO_3$ 409

Vorkommen 409. Eigenschaften 409. Salze 410. Zusammensetzung 410.

Berbamin, $C_{18}H_{19}NO_3 + 2H_2O$ 410

Eigenschaften 410. Salze 411.

4. Corydalisalkaloide.

Historisches 412. Abbau des Corydalins 413. Auffindung weiterer Corydalisalkaloide 414. Beziehungen des Corydalins zum Berberin 414. Oxydation des Corydalins 415.

Isolirung der Corydalisalkaloide 416. Ausbeute an denselben 417.

Corydalin, $C_{22}H_{27}NO_4$ 417

Eigenschaften 417. *Apocorydalin* 417. Salze des Corydalins 417. *Dehydrocorydalin* 418. *i-Corydalin* 419.

Bulbocapnin, $C_{19}H_{19}NO_4$ 419

Eigenschaften 419. Salze 419. Formel 420.

Corycavin, $C_{23}H_{23}NO_5$ 420

Eigenschaften 420. Salze 420.

Corybulbin, $C_{21}H_{25}NO_4$ 421

Darstellung 421. Eigenschaften 421. Salze 421. Beziehungen zum Corydalin 422.

Corytuberin, $C_{19}H_{25}NO_4$ 422

V. Alkaloide unbekannter Constitution.

A. Alkaloide aus kryptogamen Pflanzen.

1. Mutterkornalkaloide.

Bestandtheile des Mutterkorns 423.

Ergotinin, $C_{35}H_{40}N_4O_6$ 424

Weitere Bestandtheile des Mutterkorns 424.

2. Basen der Familie Lycopodiaceae.

Seite

Lycopodin, $C_{32}H_{52}N_2O_3$ 425
Darstellung 425. Salze 426.

Pillijanin, $C_{15}H_{24}N_2O$ (?) 426
Darstellung 426. Eigenschaften, Salze 427.

B. Alkaloide aus phanerogamen Pflanzen.

3. Basen der Familien Coniferae und Gretaceae.

A. Taxin, $C_{37}H_{54}NO_{10}$ (?) 428
Darstellung 428. Eigenschaften, Salze 429.

B. Basen aus den Ephedraarten 429

Ephedrin (Merck), $C_{10}H_{15}NO$ 429

Pseudoephedrin, $C_{10}H_{15}NO$ 430
Darstellung, Eigenschaften 430. Salze 431. Constitution 431.

Ephedrin (Spehr), $C_{13}H_{19}NO$ 432

4. Alkaloide der Familie Liliaceae.

A. Imperialin, $C_{35}H_{60}NO_4$ 433
Darstellung, Eigenschaften, Salze 433.

B. Alkaloide der Herbstzeitlose (*Colchicum autumnale*) 434
Historisches 434. Colchicin und Colchiceïn 434. Abbau des Colchicins 435.

Isolirung des Colchicins 437.

Colchicin, $C_{22}H_{25}NO_6$ 437
Eigenschaften 438. Reactionen 438. Physiologische Wirkung 439. *n-Methylcolchicin* 439.

Colchiceïn, $C_{21}H_{23}NO_6 + {}^1/_2H_2O$ 439
Darstellung und Eigenschaften 440. Reactionen 440. *Trimethylcolchicinsäure* 440. *Dimethylcolchicinsäure* 441. *Colchicinsäure* 442.

C. Alkaloide der Veratrumarten 443

I. Basen aus *Veratrum sabadilla* 443
Historisches 443.

Cevadin, $C_{32}H_{49}NO_9$ 444
Darstellung 444. Eigenschaften 445. Salze 445. Hydrolytische Spaltung 446. Formel 446. *Cevin* 447.

Veratrin, $C_{37}H_{53}NO_{11}$ 447
Darstellung, Eigenschaften 448. Hydrolytische Spaltung 448.

Cevadillin, $C_{34}H_{53}NO_8$ 448

Sabadin, $C_{29}H_{51}NO_8$ 448

Sabadinin, $C_{27}H_{45}NO_8$ 449

II. Alkaloide der weissen Nieswurz (*Veratrum album*) 449
Historisches 449. Aufzählung der Basen 450.

Isolirung und Trennung der Basen 450. Barytverfahren 451. Metaphosphorsäureverfahren 451.

Seite

Jervin, $C_{26}H_{37}NO_3$ 452
Darstellung, Eigenschaften, Salze 452.
Pseudojervin, $C_{29}H_{43}NO_7$ 453
Rubijervin, $C_{26}H_{43}NO_2 + H_2O$ 453
Protoveratrin, $C_{32}H_{51}NO_{11}$ 454
Protoveratridin, $C_{26}H_{45}NO_8$ 455
Base $C_{26}H_{45}NO_{10}$ (?) 456
III. Die Alkaloide einiger anderer Veratrumarten 456

5. Alkaloide der Familie Apocynaceae.

A. Basen der Alstoniarinde 457
Isolirung der Basen 457.
Alstonin, $C_{21}H_{20}N_2O_4 + 3^1/_2H_2O$ (?) 458
Porphyrin, $C_{21}H_{25}N_3O_2$ (?) 458
B. Alkaloide der Ditarinde 458
Historisches 459. Isolirung der Basen 459.
Ditamin, $C_{16}H_{19}NO_2$ 460
Echitamin, $C_{22}H_{28}N_2O_4 + H_2O$ 460
Echitaminhydrat 461. Eigenschaften des Echitamins 461. *Oxyechitamin* 462.
Echitenin, $C_{20}H_{27}NO_4$ 462
C. Basen der Poëlerinde 462
D. Alkaloide der Quebrachorinde 462
Aufzählung der Alkaloide 463. Trennung derselben 463.
Aspidospermin, $C_{22}H_{30}N_2O$ 463
Darstellung 463. Eigenschaften 464.
Aspidospermatin, $C_{22}H_{28}N_2O_2$ 464
Aspidosamin, $C_{22}H_{28}N_2O_2$ 465
Hypoquebrachin, $C_{21}H_{26}N_2O_2$ 466
Quebrachin, $C_{21}H_{26}N_2O_2$ 466
Quebrachamin 467
Physiologische Wirkung der Quebrachoalkaloide 467.
E. Die Alkaloide der weissen Paytarinde 468
Paytin, $C_{21}H_{24}N_2O + H_2O$ 468
Paytamin, $C_{21}H_{24}N_2O$ 469
F. Die Alkaloide der Pereirorinde 469
Geissospermin, $C_{19}H_{24}N_2O_2 + H_2O$ 470
Pereirin, $C_{19}H_{24}N_2O$ (?) 471
Vellosin, $C_{23}H_{28}N_2O_4$ 471
Eigenschaften 471. Salze 472. *Apovellosin* 472. *Apovellosol* 472. *Apovellosidin* 473.
G. Basen der Yohimbeherinde 473
Darstellung der Basen 473.
Yohimbin, $C_{23}H_{32}N_2O_4$ (?) 473
Yohimbenin, $C_{35}H_{45}N_3O_6$ 474

Seite

H. Einzelne Apocyneenalkaloide 474

Conessin oder Wrightin, $C_{24}H_{40}N_2$ 474

Darstellung 475. Eigenschaften 475. *Oxywrightin* 476.

6. Alkaloide der Familie Aristolochiaceae.

A. Aristolochin, $C_{32}H_{22}N_2O_{13}$ 477

Darstellung 477. Eigenschaften 477. Physiologische Wirkung 478.

B. Die alkaloidischen Bestandtheile der Wurzel von *Aristolochia argentina* 478

Aristinsäure, $C_{18}H_{13}NO_7$ 478

Aristidinsäure, $C_{18}H_{13}NO_7$ 479

Aristolsäure, $C_{15}H_{11}NO_7$ u. $C_{15}H_{13}NO_7$ 479

7. Alkaloide der Familie Buxaceae (Cactaceae).

Anhalin, $C_{10}H_{17}NO$ 480

Pellotin, $C_{13}H_{19}NO_3$ 481

Mezcalin, $C_{11}H_{17}NO_3$ 483

Anhalonin, $C_{12}H_{15}NO_3$ 484

Anhalonidin, $C_{12}H_{15}NO_3$ 485

Lophophorin, $C_{13}H_{17}NO_3$ 486

8. Basen der Familie Lauraceae.

A. Berberin (Bebirin) oder Buxin, $C_{18}H_{21}NO_3$ 487

Historisches 487. Darstellung 488. Eigenschaften 488. Salze 488. Sepeerin (Siperin) 489. Parabuxin, Parabuxinidin und Buxinidin 489.

B. Laurotetanin, $C_{19}H_{23}NO_5$ 489

Darstellung 489. Eigenschaften 490. Formel 490. Salze 490.

9. Alkaloide der Familie Papilionaceae.

A. Alkaloide der Lupinensamen 491

I. Die Basen der gelben Lupine 491

Historisches 491.

Lupinin, $C_{21}H_{40}N_2O_2$ 492

Darstellung 492. Eigenschaften 492. Salze 493. Diacetylderivat 493. *Icterogen* 493. *Anhydrolupinin* 493. *Dianhydrolupinin* 494. *Oxylupinin* 494.

Lupinidin, $C_8H_{15}N$ 494

Darstellung 494. Eigenschaften 494. Verhalten bei der Destillation 495. Salze 495.

II. Die Basen der blauen und weissen Lupine 496

Lupanin, $C_{15}H_{24}N_2O$ 496

Historisches 496. Abscheidung und Trennung der Basen 497. *i-Lupanin* 497. Salze 497. *d-Lupanin* 498. Salze 498. Spaltung 499. *l-Lupanin* 499. Basen der übrigen Lupinenarten 499.

Seite

B. Eserin oder Physostigmin, $C_{15}H_{21}N_3O_2$ 499
Historisches 499. Darstellung 500. Eigenschaften und Verhalten 500. Physiologische Wirkung 500. Salze 500.

C. Anagyrin, $C_{15}H_{22}N_2O$ 501

D. Vernin, $C_{16}H_{20}N_8O_8 + 3\,H_2O$ 502

E. Erythrophleïn, $C_{28}H_{43}NO_7$ 503

F. Paucin, $C_{27}H_{39}N_5O_5 + 6^1/_2\,H_2O$ 503

G. Matrin, $C_{15}H_{24}N_2O$ 504

10. Alkaloide der Familie Loganiaceae.

Gelseminumalkaloide 505
Historisches 505. Nomenclatur 506.

Gelsemin, $C_{22}H_{26}N_2O_5$ 507

Gelseminin, $C_{42}H_{47}N_3O_{14}$ 508

11. Basen der Familie Papaveraceae.

A. Alkaloide des Schöllkrauts 509

Chelidonin, $C_{20}H_{19}NO_5 + H_2O$ 510

α-Homochelidonin, $C_{21}H_{21}NO_5$ 511

β-Homochelidonin, „ 512

γ-Homochelidonin, „ 513

Protopin, $C_{20}H_{17}NO_5$ 514

Sanguinarin und Chelerythrin 515
Sanguinarin, $C_{20}H_{15}NO_4 + H_2O$ 516. Chelerythrin, $C_{21}H_{17}NO_4$ 517.

B. Rhöadin, $C_{21}H_{21}NO_6$ 518
Darstellung 518. Eigenschaften 518. *Rhöagenin,* $C_{21}H_{21}NO_6$ 519. Salze 519.

12. Basen der Familie Ranunculaceae.

A. Alkaloide der Aconitumarten 520

I. Basen aus *Aconitum Napellus* 520
Historisches 520. Hydrolytische Spaltung des Aconitins 521. Formel des Aconitins 523. Abscheidung des Aconitins 523.

Aconitin, $C_{34}H_{47}NO_{11}$ 524
Eigenschaften 524. Salze 524. *Pikroaconitin* 525. *Aconin* 526. Acylderivate des Aconins 526.

II. Alkaloide aus *Aconitum ferox* 526
Historisches 526. Hydrolytische Spaltung des Pseudaconitins 527.

Pseudaconitin, $C_{36}H_{49}NO_{12}$ 528
Darstellung 528. Eigenschaften 528. Salze 528. *Pikropseudaconitin* 529. *Pseudaconin* 529.

III. Base aus *Aconitum Japonicum* 529
Historisches 529.

Japoconitin, $C_{34}H_{49}NO_{11}$ 530
Darstellung 530. Eigenschaften 530. Salze 530. Formel 531. *Japbenzaconin* 531. *Japaconin* 531. *Pyrojapaconitin* 531.

Seite

IV. Alkaloide des gelben Eisenhutes (*Aconitum lycoctonum*) 532

Lycoctonin, $C_{27}H_{34}N_2O_6 + 2H_2O$ 532

Myoctonin, $C_{27}H_{30}N_2O_8 + 5H_2O$ 532

V. Alkaloide aus *Aconitum septentrionale* 533

Lappaconitin, $C_{34}H_{48}N_2O_8$ 533

Cynoctonin, $C_{36}H_{55}N_2O_{13}$ 533

Septentrionalin, $C_{31}H_{48}N_2O_4$ 533

VI. Alkaloide aus *Aconitum heterophyllum* 534

Atisin, $C_{22}H_{31}NO_2$ 534

Atisinhydrat 534.

B. Alkaloide aus *Delphinium staphisagria* 535

Historisches 535. Isolirung der Alkaloide 535.

Delphinin, $C_{31}H_{49}NO_7$ 536

Delphisin, $C_{31}H_{49}NO_7$ 536

Delphinoiden, $C_{42}H_{68}N_2O_7$ (?) 536

Staphisagroin, $C_{40}H_{46}N_2O_7$ 536

Salze 536. *Staphisagroidin* 537.

C. Damascenin, $C_{10}H_{15}NO_3$ (?) 537

13. Alkaloide der Familie Rubiaceae.

A. Aribin, $C_{23}H_{20}N_4 + 8H_2O$ 539

B. Emetin, $C_{30}H_{40}N_2O_5$, und Cephaleïn, $C_{14}H_{20}NO_2$ (?) 540

C. Hymenodictin, $C_{23}H_{40}N_2$ 541

14. Basen der Familie Rutaceae.

A. Alkaloide der Angosturarinde 543

Cusparin, $C_{20}H_{19}NO_3$ 543

Cusparidin, $C_{19}H_{17}NO_3$ 544

Galipin, $C_{20}H_{21}NO_3$ 545

Galipidin, $C_{19}H_{19}NO_3$ 545

B. Harmalin und Harmin 545

Historisches 546. Abbau der Basen 546.

Darstellung der Basen 547

Harmin, $C_{13}H_{12}N_2O$, und Derivate 548

Harmin 548. *n-Methylharmin* 548. *Tetrahydroharmin* 549. *Harmol* 549. *Harminsäure* 550. *Apoharmin* 550. *Dihydroapoharmin* 551.

Harmalin, $C_{13}H_{14}N_2O$, und Derivate 551

Harmalin 551. *n-Methylharmalin* 552. *Harmalol* 553.

15. Einzelne Alkaloide.

Abrotin, $C_{21}H_{22}N_2O$ 554

Artarin, $C_{21}H_{23}NO_4$ 554

Atherospermin, $C_{30}H_{40}N_2O_5$ (?) 555

Seite

Carpaïn, $C_{14}H_{25}NO_2$ 555
Vorkommen 555. Darstellung 556. Eigenschaften 556. Verhalten 556. Salze 557. *Methylcarpaïn* 557. *Aethylcarpaïn* 557.
Dioscorin, $C_{13}H_{19}NO_2$ 558
Fumarin, $C_{21}H_{19}NO_4$ 559
Lobelin, $C_{18}H_{23}NO_2$ 560
Loxopterygin, $C_{26}H_{34}N_2O_2$ (?) 561
Lycorin, $C_{32}H_{32}N_2O_8$, **und Sekisanin**, $C_{34}H_{36}N_2O_9$ (?) 561
Menispermin, $C_{18}H_{24}N_2O_2$ (?) 562
Nupharin, $C_{18}H_{24}N_2O_2$ 563
Piperovatin, $C_{16}H_{21}NO_2$ 563
Retamin, $C_{15}H_{26}N_2O$ 564
Ricinin, $C_{17}H_{18}N_4O_4$ 564
Darstellung 564. Eigenschaften 565. *Ricininsäure* 565.
Senecionin, $C_{18}H_{25}NO_6$ 565
Senicin 566.
Sinapin, $C_{16}H_{23}NO_3$ 566
Stachydrin, $C_7H_{13}NO_2$ 567

16. Glyko-Alkaloide.

Achilleïn, $C_{20}H_{38}N_2O_5$ 569
Darstellung 569. *Achilletin* 570.
Moschatin, $C_{21}H_{27}NO_7$ 570
Solanin und Solaneïn 570
Historisches 570. Darstellung und Isolirung der Basen 571.
Solanin, $C_{52}H_{93}NO_{18} + 4\frac{1}{2}H_2O$ 572
Eigenschaften 572. *Solanidin* 573. *Solanicin* 573.
Solaneïn, $C_{52}H_{83}NO_{13}$ 573
Vicin und Convicin 574
Vicin, $C_{28}H_{51}N_{11}O_{21} + 2H_2O$ 574
Darstellung 574. Eigenschaften 575. Salze 575. *Divicin* 576.
Convicin, $C_{10}H_{14}N_3O_7 + H_2O$ (?) 576

Pflanzenalkaloide[1]).

Einleitung.

(1) Noch im Anfange des neunzehnten Jahrhunderts war man allgemein der Ansicht, dass im Pflanzenreiche nur neutrale und saure Stoffe, nicht aber basische Verbindungen erzeugt werden. Im Jahre 1803 hatte der französische Apotheker Derosne aus Opium einen als Opiumsalz bezeichneten Körper abgeschieden, welcher wohl unreines Morphin war. Die reine Base stellte Sertürner, Apotheker in Einbeck in Hannover, zwei Jahre später dar, jedoch hat er erst 1817 die basischen Eigenschaften dieses wirksamen Princips des Opiums (die „salzfähige Grundlage" desselben) in bestimmter Weise betont. Die Untersuchungen Sertürner's, welche grosses Aufsehen erregten, hatten zur Folge, dass auch die Extracte anderer heilkräftigen, bezw. giftigen Pflanzen auf ihre wirksamen Bestandtheile untersucht wurden. Durch die in den nächstfolgenden Jahren ausgeführten Arbeiten Pelletier's und Caventou's wurden das Strychnin und Brucin, sowie das Cinchonin und Chinin isolirt. Das Narcotin wurde von Robiquet 1817, das Veratrin von Meissner 1818 und das Piperin von Oersted 1819 dargestellt. Im Jahre 1835 waren schon etwa 30 verschiedene Pflanzenbasen bekannt, unter diesen auch die sauerstofffreien Verbindungen Coniin (Giesecke, 1827) und Nicotin (Posselt und Reimann, 1828). Alle diese Basen wurden als stickstoffhaltig erkannt und ihre empirische Zusammensetzung namentlich durch Analysen von Liebig, Regnault, Laurent und Gerhardt ermittelt. Ihres alkaliähnlichen Charakters wegen wurden sie als Alkaloide bezeichnet.

Ihren besonderen chemischen und physiologischen Eigenschaften zu Folge haben die Alkaloide von Anfang an eine wohl charakterisirte und wohl begrenzte pflanzenchemische Gruppe gebildet. Spätere Forschungen stellten auch ihre allgemeine Zusammengehörigkeit, hin-

[1]) Pictet, Die Pflanzenalkaloide, Berlin 1891; Guareschi, Einführung in das Studium der Alkaloide. Deutsche Bearbeitung von H. Kunz-Krause, Berlin 1896; Ladenburg, Handwörterbuch, Art. Alkaloide von Jacobsen, Bd. I, S. 213—422.

sichtlich ihrer Zusammensetzung, dar. Die Frage nach der Constitution dieser vegetabilischen Basen hat die Chemiker im hohen Grade beschäftigt. Als die künstlichen Aminbasen von Würtz 1848 entdeckt wurden, war man geneigt, auch die Alkaloide als substituirte Ammoniake und zwar mit sauerstofffreien, bezw. sauerstoffhaltigen Radicalen zu betrachten. Sie verhielten sich in der That meistens als tertiäre Amine. Ihr Verhalten führte jedoch zur Einsicht, dass sie nicht den einfachen organischen Ammoniakbasen an die Seite gestellt werden könnten. Erst die Entdeckung und das Studium des Chinolins und Pyridins aus Steinkohlen- und Knochentheer und die Erkenntniss des Zusammenhanges dieser Basen mit einer grossen Anzahl der Alkaloide gaben eine sichere Grundlage für die Erforschung der Constitution derselben. Sie erwiesen sich in der That als Derivate dieser cyklischen Basen, sowie des 1885 im Steinkohlentheer entdeckten Isochinolins. Es sind indessen auch Pflanzenbasen bekannt, die nicht zu den Pyridinabkömmlingen gehören, sondern den stickstoffhaltigen Abbauproducten des thierischen Stoffwechsels nahe verwandt sind. Es sind dies das Asparagin, Betaïn, Coffeïn, Theobromin u. a. Sie sind entweder, wie die erstgenannten, aliphatische Aminoverbindungen, oder, wie die zwei letzteren, Purinabkömmlinge. Heutzutage werden sie meistens nicht mehr zu den Alkaloiden im engeren Sinne gerechnet. Nach einem Vorschlage von Königs[1]) sollten die beiden Bezeichnungen vegetabilische Basen und Pflanzenalkaloide aus einander gehalten und die letzteren ausschliesslich für die grosse Gruppe von Pflanzenstoffen gebraucht werden, welche als Pyridinderivate im weitesten Sinne des Wortes aufzufassen sind und sich also von den drei Muttersubstanzen Pyridin, Chinolin und Isochinolin, bezw. deren Hydroverbindungen ableiten. Indessen sind noch keineswegs alle wahren Alkaloide im Zusammenhang mit Pyridin gebracht worden und andererseits sind sogar solche bekannt, die sicher keinen Pyridinring enthalten. Einige, wie Hygrin, haben sich als Pyrrolidin-, also als hydrirte Pyrrolabkömmlinge erwiesen, und auch die Oxazine scheinen unter den Alkaloiden Vertreter zu haben (Morphin, Codeïn). Die angeführte chemische Begrenzung des Pflanzenalkaloidbegriffes muss deswegen als zu eng gezogen angesehen werden, wenn auch die meisten von den näher untersuchten Alkaloiden sich vom Pyridin ableiten lassen. Sämmtliche wahren Alkaloide enthalten den Stickstoff in cyklischer Verkettung, und da bis jetzt keine hierher gehörigen Körper bekannt sind (die Purinkörper werden hierbei nicht in Betracht gezogen), welche mehr als ein Stickstoffatom in dem fünf- oder sechsgliederigen Ring enthalten, so könnten, wenigstens vorläufig, diejenigen stickstoffhaltigen Pflanzenstoffe als Alkaloide bezeichnet werden, welche in einer cyklischen Gruppe nur ein Stickstoffatom enthalten. Von rein chemischem Stand-

[1]) Königs, Studien über Alkaloide, S. 31.

punkte aus bleibt aber jede der obigen Definitionen des Pflanzenalkaloidbegriffes eine willkürliche.

Die Zahl der jetzt bekannten Alkaloide überschreitet schon weit die Hundert und neue kommen noch alljährlich hinzu. Einige unter ihnen sind in Bezug auf ihren molecularen Bau ganz klargestellt und daher auch schon unter den heterocyklischen Verbindungen bekannter Constitution in den vorhergehenden Bänden dieses Lehrbuches berücksichtigt worden. Andere sind zwar lange Gegenstand mehr oder weniger eingehender Untersuchungen gewesen, welche auch zu einer gewissen Kenntniss ihrer Zusammensetzung geführt haben, ihre Constitution ist aber noch nicht völlig aufgeklärt. Von den meisten ist noch in dieser Hinsicht nichts oder nur wenig bekannt. Als besondere Körpergruppe, welche bei der Classification der organischen Verbindungen zu berücksichtigen ist, werden die Alkaloide einen Platz behaupten, bis die Forschung die Constitution aller dieser Pflanzenstoffe enthüllt hat.

(2) Die Alkaloide sind im Pflanzenreiche zwar sehr verbreitet, jedoch auf die verschiedenen Pflanzenclassen und Familien sehr ungleichmäfsig vertheilt. Einige Familien sind sehr reich an Arten, die Alkaloide enthalten, bei anderen fehlen solche fast gänzlich. Zu bemerken ist, dass die meisten alkaloidführenden Pflanzen den Dikotyledonen angehören. Unter den Monokotyledonen sind es eigentlich nur die Colchicaceen, welche Alkaloide im engeren Sinne des Wortes produciren (Colchicin, Veratrin, Jervin). Bei den Kryptogamen fehlen diese Pflanzenbasen ganz, wenn nicht das Lycopodin und Ergotinin als solche anzusehen sind. Besonders reich an Alkaloiden sind die Papaveraceen, Solanaceen und Ranunculaceen, sowie die den Rubiaceen angehörenden Cinchonaarten. Auch in einer grossen Anzahl der Leguminosen und in mehreren Umbelliferen sind Alkaloide vorhanden, während sie nur ausnahmsweise in den grossen Familien der Compositeen (Chrysanthemin, Achilleïn) und Labiateen (Stachydrin) zu finden sind. Pflanzen, welche derselben Familie angehören, enthalten meistens dieselben oder einander chemisch und in Bezug auf physiologische Wirkung nahe stehende Alkaloide, während dieselbe Base nur selten in mehreren Pflanzenfamilien auftritt, wie es z. B. mit dem sehr verbreiteten Berberin der Fall ist. Dieselbe Pflanze kann ferner gleichzeitig mehrere Alkaloide enthalten. Solche vergesellschaftet auftretende Basen sind z. B. die Opiumalkaloide (Papaver somniferum) und die zahlreichen Basen der Chinarinde (Cinchona). In solchen Fällen sind die einzelnen Alkaloide meistens entweder unter sich isomer oder zeigen in ihrer Zusammensetzung nur geringe Differenzen, wie z. B.:

Chinin, Chinidin $C_{20}H_{24}N_2O_2$ — Cinchonin, Cinchonidin $C_{19}H_{22}N_2O$.

Der Unterschied in der empirischen Formel zwischen den beiden

Basenpaaren beträgt CH_2O, d. h. die ersteren sind Methoxylderivate der letzteren. Eine ähnliche Beziehung waltet zwischen:

Hydrastin, $C_{21}H_{21}NO_6$ und Narcotin, $C_{22}H_{23}NO_7$,

während in anderen Fällen der Unterschied in einem Ersatz eines am Stickstoff oder Sauerstoff gebundenen Wasserstoffatoms durch Methyl besteht, wie:

Morphin, $C_{17}H_{19}NO_3$	und	Arecaïdin, $C_7H_{11}NO_2$
Codeïn, $C_{18}H_{21}NO_3$		Arecolin, $C_8H_{13}NO_2$
(Methylmorphin)		(Methylester des Arecaïdins)

Chinin, $C_{20}H_{24}N_2O_2$, und Hydrochinin, $C_{20}H_{26}N_2O_2$, differiren unter einander um zwei Wasserstoffatome, Conhydrin, $C_8H_{17}NO$, und Coniin, $C_8H_{17}N$, um ein Sauerstoffatom.

Bei solchen nahen Beziehungen sind die Verbindungen oft künstlich in einander überführbar und es ist sehr wahrscheinlich, dass derartige Uebergänge auch in der lebenden Pflanze stattfinden.

Die Vertheilung der Alkaloide im Pflanzenkörper ist eine sehr ungleichmässige. Sie können zwar in sämmtlichen Pflanzentheilen vorkommen, am häufigsten sind sie aber in den Früchten und Samen, bei Baumpflanzen auch in der Rinde angehäuft. Wie in neuerer Zeit ausgeführte Untersuchungen zu erweisen scheinen, befinden sich die Alkaloide besonders reichlich in den in kräftiger Entwickelung begriffenen Geweben und im Inneren der Zellen, im Zellsaft gelöst. Sie sind als Ueberbleibsel bei der Thätigkeit des Protoplasmas anzusehen [1]). Einmal gebildet, werden sie nicht von der Pflanze wieder assimilirt und sind somit, wie die Terpene u. s. w., pflanzliche Secretionsstoffe.

Die Alkaloide und besonders die stärker basischen unter ihnen kommen in der Pflanze nur selten im freien Zustande vor, sondern sind an Säuren gebunden und zwar entweder an gewöhnliche, im Pflanzenreiche allgemein verbreitete Säuren, wie Gerbsäure und Aepfelsäure, oder an specielle Säuren, die den betreffenden Pflanzen eigenthümlich sind. Derartige Säuren sind die Chinasäure in der Chinarinde, die Mekonsäure, welche, an Morphin gebunden, reichlich im Opium vorkommt, und die Aconitsäure in Aconitum. Im Opium ist auch Milchsäure nachgewiesen worden und sogar eine unorganische Säure, Schwefelsäure, tritt hier als Salzcomponent auf.

Bei der Darstellung der Alkaloide aus den betreffenden Pflanzen bezw. Pflanzentheilen müssen diese natürlichen Salze zuerst zersetzt werden. Sind die Basen flüchtig — wie Nicotin, Coniin und Sparteïn —, so wird das feingepulverte oder zerquetschte Material mit Kali- oder Natronlauge im Dampfstrom destillirt. Das mit Schwefelsäure oder Oxalsäure neutralisirte Destillat wird eingedunstet und mit Aether-Alkohol extrahirt, wobei das Alkaloidsalz aufgenommen wird. Dieses

[1]) Guareschi, Alkaloide, S. 414.

wird dann wieder mit Alkali zersetzt und die freie Base im Wasserstoffstrome destillirt. Zur Gewinnung der nicht flüchtigen Alkaloide wird das macerirte Pflanzenmaterial meistens mit durch Schwefelsäure oder Salzsäure angesäuertem Wasser extrahirt. Die organisch sauren Salze werden hierbei zersetzt und die Basen gehen als Sulfate bezw. Hydrochloride in Lösung. Aus der eingeengten Lösung können die in Wasser unlöslichen oder schwer löslichen Alkaloide durch Ammoniak, Alkalien, Kalk, Baryt oder Magnesia gefällt werden.

Um die leichter löslichen Basen aus wässerigen oder angesäuerten Lösungen auszufällen, kommen unter anderem Kaliummercurijodid [F. Mayer[1])], Tannin und Phosphormolybdänsäure oder Phosphorwolframsäure in Anwendung. Von den letzteren Mitteln, welche von Sonnenschein[2]), bezw. Scheibler[3]) eingeführt wurden, werden sämmtliche Alkaloide gefällt. Aus der Tanninverbindung wird das Alkaloid mit Bleioxyd, aus dem durch Zusatz von Phosphormolybdänsäure erhaltenen Niederschlag mit Calciumcarbonat und aus der Mercurijodidverbindung mit Sulfiden oder einer alkalischen Lösung von Zinnoxydul ausgeschieden[4]). Weil die freien Alkaloide und ihre Salze in Weingeist löslich sind, kann auch die Extraction mit diesem Lösungsmittel vorgenommen werden. In gewissen Fällen lassen sich auch mit Vortheil Amylalkohol oder Chloroform als Ausziehungsmittel anwenden. Durch Behandlung mit salzsäure- oder schwefelsäurehaltigem Wasser werden dann die Alkaloide der Lösung entzogen [v. Uslar und Erdmann[5])]. Für die Isolirung und Reindarstellung der einzelnen Alkaloide — oft eine recht schwierige Sache — ist eine grosse Anzahl specieller Methoden ausgebildet worden.

Die meisten Alkaloide und namentlich die sauerstoffhaltigen sind feste, nicht destillirbare Körper. Nur einige, Arecolin, Coniin, Nicotin und Sparteïn, sind flüssig und verflüchtigen sich unzersetzt. Die drei letztgenannten, welche sauerstofffrei sind, besitzen einen ziemlich starken Geruch, während die festen Alkaloide geruchlos sind. Der Mehrzahl nach sind die festen Alkaloide krystallisirbar, einige aber, wie Berberin, Emetin, Curarin, sind nur in amorphem Zustande erhalten worden. Beim Erhitzen über ihren Schmelzpunkt zersetzen sich die meisten dieser Pflanzenbasen. Einige sublimiren jedoch und werden hierbei nicht selten in schönen Krystallen erhalten. In Wasser sind die Alkaloide mit wenigen Ausnahmen unlöslich oder schwer löslich. Das allgemeinste Lösungsmittel für die Verbindungen dieser Körperclasse ist Alkohol. Viele lösen sich auch reichlich in Aether, Amylalkohol, Chloroform und Benzol, welche Solventien zur Trennung verschiedener Alkaloide von einander benutzt werden können. Be-

[1]) Ann. Chem. Pharm. **133**, 236 (1865). — [2]) Ibid. **104**, 45 (1857). — [3]) Journ. f. prakt. Chem. **80**, 211 (1860). — [4]) Guareschi, Alkaloide, S. 457. — [5]) Ann. Chem. Pharm. **120**, 121 (1861); Dunstan und Umney, Journ. Pharm. Chim. [5] **25**, 473 (1892).

merkenswerth ist, dass der Löslichkeitsgrad bei einem bestimmten Alkaloide wesentlich wechseln kann, je nachdem es in krystallisirtem oder amorphem Zustande sich befindet, eben aus seinen Salzen frei gemacht worden oder nicht mehr frisch ist [1]).

Die meisten Alkaloide sind optisch activ und zu bemerken ist, dass die Mehrzahl unter ihnen die Ebene des polarisirten Lichtstrahles nach links dreht; nur einige, wie Coniin, Pilocarpin, Cinchonin, sowie Narcotin in saurer Lösung, sind rechtsdrehend. Inactiv sind unter anderem Berberin, Papaverin und Piperin. Auch die rein synthetisch dargestellten Alkaloide besitzen keine Activität. Das specifische Drehungsvermögen wird durch die Natur des Lösungsmittels und die Concentration wesentlich beeinflusst, wie namentlich aus den Bestimmungen von Oudemans [2]) und von Hesse [3]) bei den Chinabasen hervorgeht.

Oudemans hat die Gesetzmässigkeiten, nach denen sich das specifische Drehungsvermögen unter dem Einfluss von Säuren ändert, untersucht, und zwar bei ein- und zweisäurigen Chinabasen. Er gelangte zu folgenden Resultaten: 1. Das specifische Drehungsvermögen der einsäurigen Basen in wässeriger Lösung ihrer Neutralsalze ist für alle Salze gleich und unabhängig von dem chemischen Charakter der Säure; 2. so lange das Salz durch Wasser nicht zersetzt ist, coincidirt dies Drehungsvermögen mit dem Maximum des specifischen Drehungsvermögens; 3. die zweisäurigen Basen zeigen in den basischen Salzen ein anderes und zwar niedrigeres specifisches Drehungsvermögen als in den neutralen Salzen; 4. das wahre specifische Drehungsvermögen der zweisäurigen Basen in neutralen und dasjenige in basischen Salzen ist wahrscheinlich auch unabhängig von der Natur der Säure, aber in Folge störender Einflüsse, wie Zersetzung, nicht erkennbar [4]).

Eine Bestätigung dieser Gesetzmässigkeiten, was die einsäurigen Basen betrifft, lieferte die Untersuchung Tikociner's über Strychnin, Brucin, Morphin und Codeïn [5]).

Die Lösungen der Alkaloide reagiren oft stark alkalisch; einige unter ihnen üben jedoch keine Wirkungen auf Pflanzenfarben aus. Alle bilden Salze mit Säuren, nicht nur mit unorganischen, sondern auch mit organischen. Einige können sogar in Verbindung mit Kohlensäure gebracht werden (Chinin, Veratrin), die Mehrzahl liefert aber keine Carbonate und sie werden daher aus ihren Salzlösungen durch Natriumcarbonat als freie Alkaloide gefällt. Die meisten dieser Basen sind einsäurig, einige, wie die meisten Chinaalkaloide, sind zweisäurig. Die Salze sind oft gut krystallisirend und namentlich die Hydrochloride, Sulfate und Oxalate sind durch ihre Krystallisationsfähigkeit ausge-

[1]) Prescott, Jahresber. Chem. 1875, S. 756. — [2]) Ann. Chem. Pharm. **182**, 44 (1876); **197**, 64 (1879). — [3]) Ibid. **166**, 217 (1873); **176**, 89, 189 (1875); **182**, 128 (1876); **209**, 68 (1881). — [4]) Rec. trav. chim. **1**, 18 (1883). — [5]) Ibid. **1**, 144 (1883).

zeichnet. Die einfachen Salze können mit verschiedenen Metallsalzen, wie Platinchlorid, Goldchlorid, Quecksilberchlorid, Platinsulfocyanat u. s. w. Doppelverbindungen eingehen, die oft gut krystallisiren und zum Charakterisiren der einzelnen Basen dienen können. Auch dem Ammoniumalaun und dem Ammoniummagnesiumphosphat entsprechende Verbindungen sind aus einigen Alkaloiden erhalten worden. Mit verschiedenen anderen Reagentien, wie Gerbsäure, Pikrinsäure, Kaliumquecksilberjodid, Kaliumwismuthjodid, Phosphormolybdänsäure und Phosphorwolframsäure geben die Alkaloide unlösliche oder schwer lösliche Niederschläge (s. oben).

Wie es bei verschiedenen anderen organischen Basen der Fall ist, können die jodwasserstoffsauren Salze der Alkaloide direct Jod aufnehmen, unter Bildung schwer löslicher Perjodide, z. B. Strychninperjodid, $C_{21}H_{22}N_2O_2$, $HJ.J_2$, Morphinperjodid, $C_{17}H_{19}NO_3$, $HJ.J_3$, und Narcotinperjodid, $C_{22}H_{23}NO_7$, $HJ.J_2$. Diese namentlich von Jörgensen [1]) dargestellten Verbindungen besitzen im krystallisirten Zustande die Eigenschaft, das Licht stark zu polarisiren. In besonders hohem Grade thun dies die von Herapath zuerst dargestellten sogenannten Jodosulfate der Chinabasen, welche bei Einwirkung von Jod auf die betreffenden schwefelsauren Salze entstehen [2]). Die aus Chininsulfat und Jod erhaltene Verbindung („Herapathit"):

$$4\,C_{20}H_{24}N_2O_2\,.\,3\,H_2SO_4\,.\,2\,HJ\,.\,J_4 + 3\,H_2O$$

polarisirt das Licht fünfmal stärker als Turmalin. Die Perjodide sind dunkel gefärbt und geben braune Lösungen. Ein Theil des in ihnen enthaltenen Jods verhält sich Reagentien gegenüber wie elementares Jod und es unterliegt wohl keinem Zweifel, dass das genannte optische Verhalten auf die Gegenwart lose gebundener Jodmolecule zurückzuführen ist. Das metallische Jod verhält sich nämlich in dünnen Schichten optisch wie Turmalin [3]).

Die meisten Alkaloide sind tertiäre Basen, einige zeigen, wie die hydrirten Pyridinbasen, den Charakter secundärer Amine. Auch Ammoniumbasen und betaïnartige Verbindungen kommen unter den Alkaloiden vor. Die tertiären Basen bilden natürlich mit Alkyljodiden quaternäre Ammoniumjodide. Einige bitertiäre Basen, wie Chinin, verbinden sich mit einem und zwei Moleculen Alkyljodid:

$C_{20}H_{24}N_2O_2\,.\,CH_3J$	$C_{20}H_{24}N_2O_2\,.\,2\,CH_3J$
Chininmonojodmethylat	Chinindijodmethylat

Enthält das Alkaloid eine oder mehrere Phenolhydroxylgruppen, so wirkt das Alkylhaloid in alkalischer Lösung auch ätherbildend ein.

Im Uebrigen zeigen die Alkaloide chemischen Agentien gegenüber

[1]) Journ. prakt. Chem. [2] 2, 433 (1870); 3, 145, 328 (1871); 14, 213, 356 (1876); 15, 65, 418 (1877). — [2]) Ann. Chem. Pharm. 84, 149 (1852); 88, 206 (1853). — [3]) Jörgensen, Journ. prakt. Chem. [2] 14, 230 (1876); 15, 65, 418 (1877).

je nach Zusammensetzung und Constitution ein sehr verschiedenes Verhalten. In erster Linie kommt hier in Betracht die Einwirkung der Alkalien, Mineralsäuren, sowie reducirender und oxydirender Agentien.

Manche Alkaloide werden durch Aetzalkalien oder Barytwasser in zwei Componenten, einen basischen Körper und eine stickstofffreie, meistens aromatische Säure, hydrolytisch gespalten. So zerfällt Piperin in Piperidin und Piperinsäure:

$$C_{17}H_{19}NO_3 + H_2O = C_5H_{11}N + C_{12}H_{10}O_4,$$

und Veratrin in Verin und Veratrumsäure:

$$C_{37}H_{53}NO_{11} + H_2O = C_{28}H_{45}NO_8 + C_9H_{10}O_4.$$

Narcotin wird beim Erhitzen mit Barytwasser in Hydrocotarnin und Opiansäure gespalten:

$$C_{22}H_{23}NO_7 + H_2O = C_{12}H_{15}NO_3 + C_{10}H_{10}O_5.$$

Beim Schmelzen mit Alkalien finden tiefergehende Zersetzungen statt. Oft liefern die Alkaloide hierbei die einfachen cyklischen Basen der Pyridin- oder Chinolinreihe, zu denen sie in genetischer Beziehung stehen.

Wie die Alkalien bewirken auch Mineralsäuren unter Umständen eine hydrolytische Spaltung der Alkaloide in zwei Componenten, eine Base und eine stickstofffreie Säure. Ausnahmsweise, wie bei Solanin und Achilleïn, ist das stickstofffreie Spaltungsproduct ein Zucker. In diesem Falle sind die Alkaloide zugleich Glycoside (Glycoalkaloide). Atropin und Hyoscyamin werden von concentrirter Salzsäure in Tropin und Tropasäure zerlegt:

$$C_{17}H_{23}NO_3 + H_2O = C_8H_{15}NO + C_9H_{10}O_3.$$

Verdünnte Salzsäure kann eine entgegengesetzte Reaction bewirken. Durch Behandlung von tropasaurem Tropin mit diesem Agens entsteht nämlich wieder Atropin. Auch andere Säuren condensiren sich wie Tropasäure mit Tropin zu künstlichen Alkaloiden, sogenannten Tropeïnen.

Auf Alkaloide, die mehrere Hydroxylgruppen enthalten, wirken die Säuren, namentlich concentrirte Salzsäure, oft wasserentziehend ein, wobei Anhydroalkaloide oder Apoalkaloide entstehen. Aus Morphin resultirt Apomorphin:

$$C_{17}H_{19}NO_3 = H_2O + C_{17}H_{17}NO_2.$$

Atropin verwandelt sich in ähnlicher Weise bei Einwirkung concentrirter Salpetersäure in Apoatropin:

$$C_{17}H_{23}NO_3 = H_2O + C_{17}H_{21}NO_2.$$

Viele Alkaloide enthalten eine oder mehrere Methoxylgruppen, sind also Phenolmethyläther. Diese spalten beim Erhitzen mit concen-

trirter Salzsäure oder Jodwasserstoffsäure ihre Methoxylgruppen ab. Aus Narcotin, welches ein Trimethyläther ist, entsteht unter angeführten Umständen als Endproduct Nornarcotin und als Zwischenstufen Dimethyl- und Methylnornarcotin:

$C_{19}H_{14}(OCH_3)_3NO_4$, Narcotin,
$C_{19}H_{14}(OH)(OCH_3)_2NO_4$, Dimethylnarcotin,
$C_{19}H_{14}(OH)_2(OCH_3)NO_4$, Methylnornarcotin,
$C_{19}H_{14}(OH)_3NO_4$, Nornarcotin.

Aus Papaverin, $C_{16}H_9N(OCH_3)_4$, bildet sich durch Abspaltung von vier Methoxylen Papaverolin, $C_{16}H_9N(OH)_4$, und aus Chinin und Chinidin, $C_{19}H_{20}(OH)(OCH_3)N_2$, Apochinin und Apochinidin, $C_{19}H_{20}N_2(OH)_2$. Auf diese Reaction gründet sich die quantitative Methoxylbestimmung von Zeisel.

Ist das Alkyl am Stickstoff gebunden, wie in Nicotin, Cocaïn, Atropin u. a., so spalten die jodwasserstoffsauren Salze beim Erhitzen für sich Alkyljodid ab, womit sich eine allgemeine Methode zum qualitativen Nachweis des am Stickstoff gebundenen Alkyls und zur quantitativen Bestimmung desselben verbindet (Herzig und Meyer) [1].

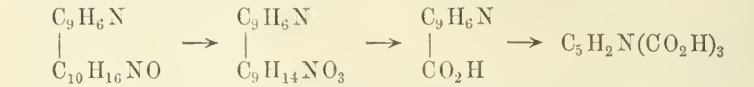
Wie die cyklischen Basen nehmen auch viele Alkaloide bei Einwirkung reducirender Agentien, wie Natriumamalgam, Zinn und Salzsäure, Natrium und Alkohol u. s. w. Wasserstoff auf und gehen in hydrirte Basen über. Meistens entstehen Dihydrokörper, es sind aber auch Tetrahydroverbindungen, wie Tetrahydroberberin, und Hexahydroverbindungen, wie Hexahydronicotin, bekannt. Diese Hydrobasen sind gegen Oxydationsmittel ziemlich widerstandsfähig.

Durch Zinkstaubdestillation werden die sauerstoffhaltigen Alkaloide reducirt, manchmal werden auch Seitenketten abgespalten, und man erhält die einfachen Basen der Pyridin- und Chinolinreihe. So liefert das Strychnin ein Lutidin und das Cotarnin Pyridin. Aus Morphin resultiren sowohl Pyridin als Chinolin, sowie, unter Entwickelung von Ammoniak, Phenanthren. Die sauerstofffreien Alkaloide erfahren dagegen bei Destillation mit Zinkstaub eine Art Oxydation, indem Wasserstoff abgespalten wird. Das Coniin, $C_8H_{17}N$, z. B. wird in Conyrin, $C_8H_{11}N$, umgesetzt.

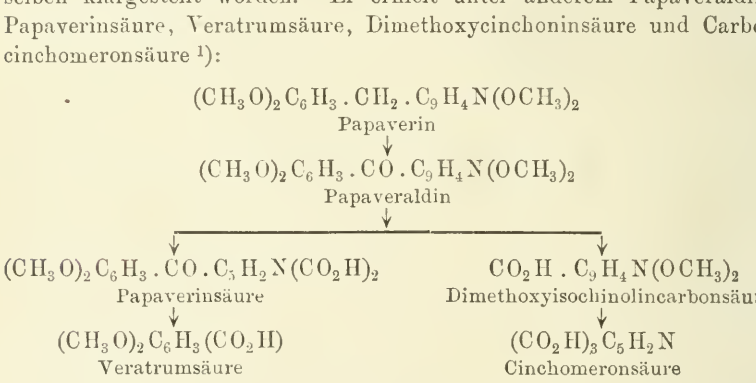
Das Verhalten der Alkaloide bei der Oxydation ist im Allgemeinen besonders geeignet, wichtige Aufschlüsse über die Constitution derselben zu liefern. Als oxydirende Mittel finden Salpetersäure, Chromsäure, Kaliumpermanganat und Kaliumferricyanid am häufigsten Anwendung, und da die Energie dieser Agentien sehr ungleich ist, so lässt sich durch passende Auswahl derselben oft ein und dasselbe Alkaloid in verschiedene Oxydationsstufen umwandeln. Als Endproducte

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 27, I, 319 (1894); Monatsh. Chem. 15, 613 (1894); siehe auch Liebermann und Cybulski, Ber. deutsch. chem. Ges. 28, 1, 584 (1895).

bilden sich, insofern die Alkaloide den Pyridinring enthalten, Pyridincarbonsäuren verschiedener Constitution. Es sind erhalten worden die drei Pyridinmonocarbonsäuren, die zweibasische Chinolinsäure und Cinchomeronsäure, sowie von dreibasischen Säuren Carbocinchomeronsäure und Berberonsäure. Bei Anwendung gelinder wirkender Oxydationsmittel findet zunächst nur eine Wasserstoffabspaltung statt oder es bilden sich complicirter zusammengesetzte Säuren, oder sauerstoffreichere, nicht saure Producte. Wird z. B. Cinchonin mit Kaliumpermanganat oxydirt, so entsteht Cinchotenin, welches, mit Chromsäure behandelt, Cinchoninsäure liefert, die, weiter oxydirt, in Pyridintricarbonsäure übergeführt wird:



Die Constitution des Papaverins ist von Goldschmiedt hauptsächlich durch eingehende Untersuchung der Oxydationsproducte desselben klargestellt worden. Er erhielt unter anderem Papaveraldin, Papaverinsäure, Veratrumsäure, Dimethoxycinchoninsäure und Carbocinchomeronsäure [1]):



In ähnlicher Weise haben Merling [2]), Ladenburg [3]) und Willstätter [4]) durch Oxydation den successiven Abbau des Atropins oder richtiger dessen basischen Spaltungsproductes, des Tropins, durchgeführt, wobei als Endproducte einerseits Picolinsäure, andererseits Pimelinsäure gewonnen wurden.

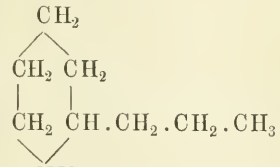
Einige Alkaloide zerfallen bei der Oxydation glatt in eine stickstofffreie aromatische Säure und eine Base. Solche sind Narcotin und Hydrastin, welche einerseits Opiansäure, andererseits Cotarnin, bezw. Hydrastinin liefern:

---

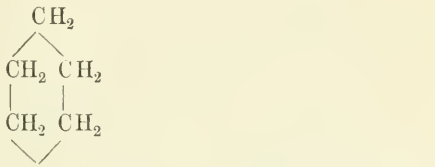
[1]) Monath. Chem. 6, 667, 954 (1885); 7, 485 (1886); 8, 510 (1887); 9, 327, 349 (1888). — [2]) Ann. Chem. Pharm. 216, 329 (1882); Ber. deutsch. chem. Ges. 24, II, 3108 (1891). — [3]) Ibid. 20, I, 1647 (1887). — [4]) Ibid. 28 III, 3271 (1895).

$$\underset{\text{Narcotin}}{C_{22}H_{23}NO_7} + O + H_2O = \underset{\text{Opiansäure}}{C_{10}H_{10}O_5} + \underset{\text{Cotarnin}}{C_{12}H_{15}NO_4}$$

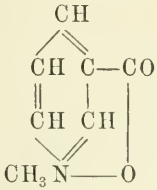
Da die meisten der Alkaloide eine ziemlich complicirte Zusammensetzung besitzen, so gehört die Klarstellung ihrer Constitution zu den schwierigsten und auch reizvollsten Aufgaben der organischen Chemie. Sie wurde erst möglich durch die Erkenntniss der Constitution des Pyridins und Chinolins, zu welchen die Mehrzahl der Alkaloide, wie schon erwähnt wurde, in naher Beziehung stehen. Durch eingehendes Studium des chemischen Verhaltens einzelner Alkaloide und namentlich durch successiven Abbau derselben (durch Spaltung, Oxydation u. s. w., vergl. oben) ist dann das Constitutionsproblem in etlichen Fällen glücklich gelöst worden. Bei einigen Alkaloiden hat die Synthese die auf analytischem Wege gewonnenen Resultate bestätigt oder eine endgültige Entscheidung zwischen verschiedenen Constitutionsmöglichkeiten herbeigeführt. Bei folgenden natürlichen Alkaloiden kann die Structur als festgestellt angesehen oder als sehr wahrscheinlich gemacht betrachtet werden:



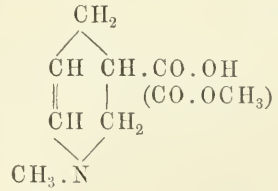
Coniin (α-Propylpiperidin)



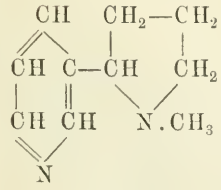
Piperin (Piperinylpiperidin)



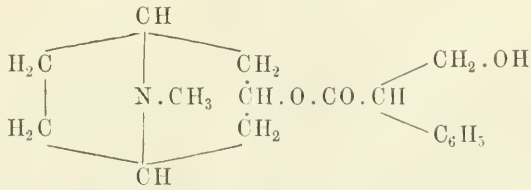
Trigonellin
(Nicotinsäuremethylbetaïn)



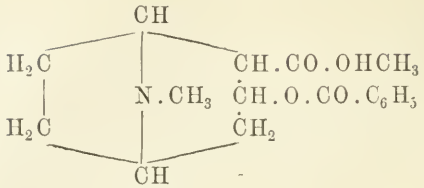
Arecaïdin (bezw. Arecolin)
Methyltetrahydronicotinsäure
(bezw. Methylester)



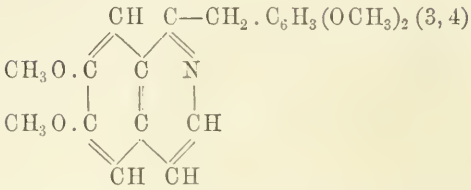
Nicotin
(β-Pyridyl-α-tetrahydro-n-methylpyrrol)



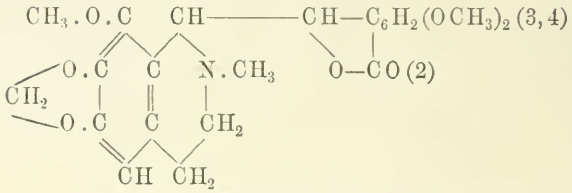
Atropin



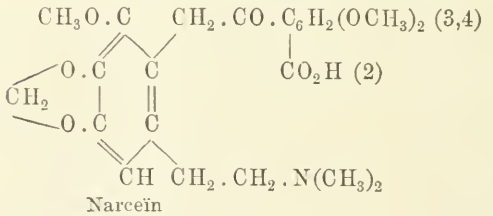
Cocaïn



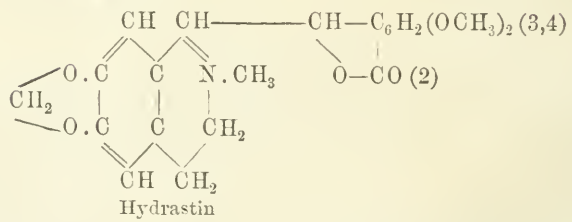
Papaverin (Tetramethoxybenzylisochinolin)



Narcotin (Mekoninhydrocotarnin)



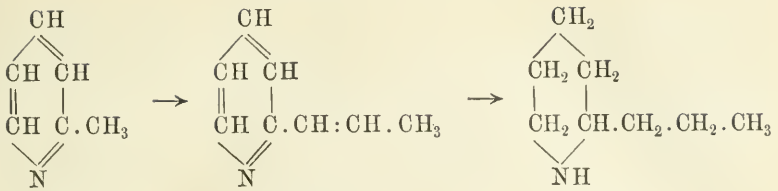
Narceïn



Hydrastin

Die Totalsynthese ist bis jetzt nur für einige Alkaloide geglückt. Das synthetisch zuerst gewonnene Pflanzenalkaloid war das Coniin, welches von Ladenburg im Jahre 1886 aus Picolin erhalten wurde. Dieses liefert bei Condensation mit Acetaldehyd α-Allylpyridin, welches durch Reduction mit Natrium und Alkohol in Coniin übergeht [1]):

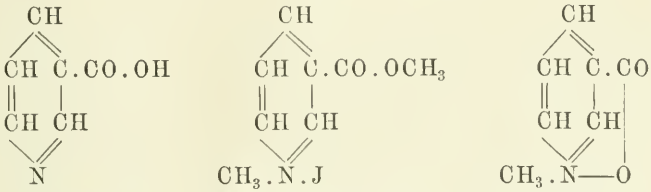
[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 19, I, 439 (1886).



Picolin — Allylpyridin — Coniin

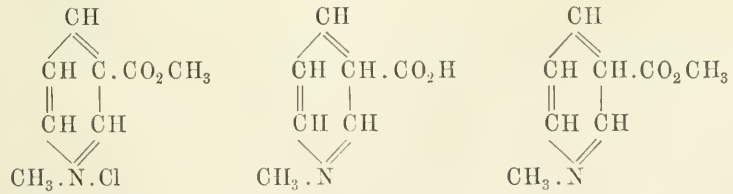
Die synthetische Base ist zwar inactiv, lässt sich aber in d- und l-Coniin spalten, von welchen das erstgenannte mit dem natürlichen Alkaloid identisch ist.

In ungefähr dieselbe Zeit fällt die Synthese des Trigonellins, einer von Jahns aus den Samen von Trigonella faenum im Jahre 1885 isolirten Base [1]). Mit den Methylammoniumverbindungen der Pyridincarbonsäuren beschäftigt, erhielt Hantzsch im folgenden Jahre durch Einwirkung von Silberoxyd auf das Methylammoniumjodid des Nicotinsäuremethylesters das Methylbetaïn der Nicotinsäure [2]). Jahns zeigte, dass die Verbindung mit Trigonellin identisch ist:



Nicotinsäure — Methylammoniumjodid d. Nicotinsäuremethylesters — Trigonellin

Die mit dem Trigonellin nahe verwandten, in der Arecanuss vorkommenden Alkaloide Arecaïdin und Arecolin wurden von Jahns 1891 direct synthetisch gleichfalls aus Nicotinsäure gewonnen. Das Chlormethylat des Nicotinsäuremethylesters liefert bei Reduction mit Zinn und Salzsäure, unter Eliminirung des Chloratoms, Verseifung des Esters und Anlagerung von Wasserstoff, Arecaïdin, welches durch Methylirung in Arecolin übergeht [3]):



Chlormethylat des Nicotinsäuremethylesters — Arecaïdin — Arecolin

Das Piperin wurde schon im Jahre 1882 von Rügheimer aus

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 18, II, 2518 (1885). — [2]) Ibid. 19, I, 31 (1886). — [3]) Arch. d. Pharm. 229, 669 (1891).

seinen Spaltungsproducten, Piperidin und Piperinsäure, wieder gewonnen, nämlich durch Einwirkung von Piperinsäurechlorid auf Piperidin [1]). Die genannte Säure ist aber erst kürzlich von Ladenburg und Scholtz aus Piperonal synthetisch aufgebaut und somit auch die Synthese des Piperins eine vollständige geworden [2]).

Ausserdem sind verschiedene Alkaloide durch Partialsynthesen dargestellt worden, d. h. durch Wiederaufbau aus ihren Spaltungscomponenten, von denen beide oder wenigstens der eine nur als solche Abbauproducte bekannt sind. Aconitin entsteht aus Aconin und Benzoësäuremethylester, Cocaïn aus Ecgonin, Benzoësäureanhydrid und Methyljodid. Schliesslich ist noch zu erwähnen, dass das basische Spaltungsproduct des Hydrastins, das Hydrastinin, synthetisch dargestellt worden ist [3]); der Wiederaufbau des Alkaloids aus dieser Base und Opiansäure konnte aber nicht durchgeführt werden.

(3) Die meisten Alkaloide üben auf den thierischen Organismus eine kräftige physiologische Wirkung aus. Viele unter ihnen sind in kleinen Dosen vortreffliche Arzneimittel, in etwas grösseren Gaben aber heftig wirkende Gifte, und zwar gehören sie allgemein den Nervengiften an. Einige, wie die Opiumalkaloide, besitzen stark narcotische Eigenschaften. Das Cocaïn bewirkt eine locale Anästhesirung, während Curarin lähmend auf die motorischen Nerven einwirkt. Das Atropin und die verwandten Basen sind mydriatisch wirkende Körper, d. h. sie verursachen eine Erweiterung der Pupille des Auges, sie beeinflussen aber zugleich die Bewegungen des Herzens. Die Chinabasen besitzen antipyretische Eigenschaften. Strychnin erzeugt auch in sehr kleinen Dosen tetanische Contractionen. Es gehört zu den stärksten Pflanzengiften, denen auch Aconitin, Codeïn, Coniin, Curarin, Morphin, Pilocarpin, Veratrin u. a. zuzuzählen sind.

In pharmakologischer und toxikologischer Hinsicht beanspruchen also die Alkaloide das grösste Interesse. Dass unter solchen Umständen ihre analytische Bestimmung, ihr Nachweis und ihre Identificirung in den verschiedensten organischen Gemengen eine dem Chemiker oft gestellte Aufgabe ist, liegt auf der Hand. Wie schon oben (S. 5) erwähnt wurde, kommt den Alkaloiden ein gemeinsames Verhalten gegen einige Reagentien zu, mit denen sie Niederschläge geben, wie Gerbsäure, Phosphormolybdänsäure, Jodjodkaliumlösung, Quecksilberchlorid, Kaliumcadmiumjodid, Kaliumwismuthjodid u. s. w. Zur Abscheidung der Alkaloide behufs analytischer Zwecke haben aber diese Fällungsreactionen keine grössere Bedeutung erlangt, weil auch andere organische Stoffe zugleich niedergeschlagen werden und die gefällten Alkaloidverbindungen meistens nicht ganz unlöslich sind.

---

[1]) Ann. Chem. Pharm. **152**, 30 (1869). — [2]) Ber. deutsch. chem. Ges. **27**, III, 2958 (1894). — [3]) Fritsch, Ann. Chem. Pharm. **286**, 18 (1895).

Zweckmässiger hat sich die successive Anwendung verschiedener Lösungsmittel erwiesen. Die älteste und noch meist befolgte Methode wurde anfänglich im Jahre 1852 von Stas ausgearbeitet [1]) und später von Otto verbessert [2]). Nach diesem Stas-Otto'schen Verfahren werden die Untersuchungsobjecte mit einer Lösung von Weinsäure in Alkohol extrahirt, wobei die sauren weinsauren Salze der Alkaloide in Lösung gehen. Nach Verjagen des Alkohols und Entfernen der fetten und harzigen Stoffe wird die in Wasser gelöste Masse mit Aether wiederholt geschüttelt. Von Alkaloiden gehen hierbei nur Colchicin, sowie Spuren von Veratrin, Atropin und Narcotin in Lösung. Wird die wässerige Lösung nun alkalisch gemacht und mit Aether ausgeschüttelt, so gehen alle Alkaloide in diesen über, ausser Morphin, Narceïn, Curarin und Cantharidin, welche alkalilösliche Körper sind. Der alkalischen Lösung kann das Morphin leicht, nach Zusatz von Salmiak, durch Amylalkohol entzogen werden. Die ätherische Lösung wird verdunstet, die etwa vorhandenen flüchtigen Alkaloide (Nicotin, Coniin) abgeschieden, der feste Rückstand umkrystallisirt und auf das so erhaltene reine Product die für die einzelnen Alkaloide charakteristischen Reactionen angewandt.

Von anderen Verfahren sind zu erwähnen die Methode von Dragendorff, nach welcher die erste Extraction mit verdünnter Schwefelsäure vorgenommen wird und als weitere Ausschüttelungsmittel Petroleumäther, Benzol, Chloroform und Amylalkohol, erst in saurer, dann in alkalischer Lösung, in Anwendung kommen [3]).

Die Identificirung der einzelnen Alkaloide geschieht durch Speciallösungs- oder Fällungsmittel, durch Farbenreagentien, spectroskopisches Verhalten, Elementaranalyse, mikroskopische Untersuchung und Beobachtung ihrer physiologischen Wirkung.

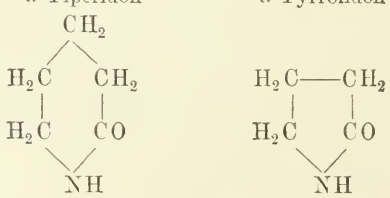
Bei der unten folgenden Besprechung der einzelnen Alkaloide werden dieselben in fünf Hauptgruppen eingetheilt, nämlich: I. Alkaloide der Pyrrolidingruppe; II. Alkaloide der Pyridingruppe; III. Alkaloide der Chinolingruppe; IV. Alkaloide der Isochinolingruppe und V. Alkaloide unbekannter Constitution.

---

[1]) Ann. Chem. Pharm. **84**, 379 (1852). — [2]) Ibid. **100**, 44 (1856). — [3]) Die gerichtl.-chem. Ermittelung von Giften, II. Aufl., 1876, S. 141 bis 154.

I. Alkaloide der Pyrrolidingruppe.

(4) In der Einleitung wurde schon erwähnt, dass bis vor Kurzem die Ansicht allgemein verbreitet war, dass die im Pflanzenorganismus erzeugten Alkaloide ausschliesslich Abkömmlinge des Pyridins seien. Jedoch sind die charakteristischen Eigenschaften der Alkaloide, Giftigkeit oder anderweitige physiologische Wirkung, nicht allein an das Vorkommen eines stickstoffhaltigen Sechsringes gebunden. Theobromin, Caffeïn und andere Xanthinbasen, Antipyrin etc., welche den Fünfring enthalten, üben ja zum Theil auch eine hervorragende Einwirkung auf den Organismus aus. Besonders prägnant ergiebt sich die Thatsache, dass physiologische Wirksamkeit zwar an das Vorhandensein eines ringförmigen, heterocyklischen Kernes, nicht aber an die Zahl der Ringglieder gebunden ist, aus dem von Schotten[1]) und Gabriel[2]) geführten Nachweis, dass die aus den gänzlich ungiftigen Körpern δ-Aminovaleriansäure und γ-Aminobuttersäure entstehenden inneren Iminoanhydride:



stark giftig sind und, was hier besonders zu bemerken ist, eine durchaus ähnliche Wirkung auf den Organismus ausüben.

Da übrigens die Fünfringe noch leichter gebildet werden als die Sechsringe, so ist die Bildungsmöglichkeit der Alkaloide vom Pyrrolidintypus im Pflanzenkörper von vornherein ziemlich wahrscheinlich.

Indess dauerte es bis in die letzte Zeit, bevor das Vorkommen solcher Verbindungen unter den Alkaloiden unzweifelhaft nachgewiesen wurde. Wohl hatte Pinner[3]) im Jahre 1893 das Vorhandensein eines Pyrro-

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 21, II, 2241 (1888). — [2]) Ibid. 23, II, 1773 (1890). — [3]) Ibid. 26, I, 292 (1893).

lidinrestes in dem Alkaloid Nicotin ziemlich wahrscheinlich gemacht, dieser Rest konnte aber bisher nicht als solcher herausgeschält werden. Dagegen gelang es Liebermann und Cybulski [1]) 1895, die in einigen Cocapflanzen vorkommende Base Hygrin, $C_8H_{15}NO$, durch Oxydation in eine Säure, die sogenannte Hygrinsäure, $C_6H_{11}NO_2$, überzuführen, welche beim trockenen Erhitzen Kohlendioxyd abspaltet, unter Bildung des n-Methylpyrrolidins:

$$\underset{\text{Hygrinsäure}}{C_6H_{11}NO_2} = CO_2 + \underset{\text{n-Methylpyrrolidin}}{C_5H_{11}N},$$

wodurch sowohl die Hygrinsäure wie das ursprüngliche Hygrin als Pyrrolidinderivate charakterisirt wurden.

Etwa zwei Jahre später wurde von Willstätter [2]) nachgewiesen, dass das aus der hydrolytischen Spaltung des Atropins und einiger verwandten Alkaloide hervorgehende Tropin ein Pyrrolidinderivat ist, dessen stickstoffhaltiger Kern mit einem Kohlenstoffatom combinirt ist, wie später (s. Atropin) ausführlich gezeigt werden soll. Es gehören also die Alkaloide der wichtigen Atropingruppe, und, da auch die Basen der Cocapflanze Abkömmlinge des Tropins sind, die ebenso wichtigen Cocaalkaloide dem Pyrrolidintypus an. Da sie aber zugleich einen hydrirten Pyridinring enthalten, empfiehlt es sich, dieselben in der Pyridingruppe der Alkaloide zu behandeln. Dasselbe gilt vom Nicotin, welches ein pyridylsubstituirtes Pyrrolidinderivat darstellt.

Es ist keineswegs ausgeschlossen, dass sich noch weitere Pflanzenbasen, deren Constitution bisher noch nicht aufgeklärt wurde, als Derivate des fünfgliedrigen stickstoffhaltigen Ringes herausstellen.

Hygrine.

(5) Aus dem wässerigen, mit Soda schwach alkalisirten Extracte der Cocablätter, dem das Cocain durch Ausschütteln mit Aether entzogen worden war, erhielt Lossen [3]) im Jahre 1862 durch Uebersättigen mit Soda und wiederholtes Ausäthern eine ölige Flüssigkeit, welche neben verschiedenen neutralen Oelen flüssige Basen enthielt. Um dieselben zu isoliren, wurde der Aetherextract im Wasserstoffstrome auf 140° erhitzt, aus dem gelben Destillat oxalsaures Hygrin dargestellt, dieses durch Lösen in absolutem Alkohol von Ammoniaksalz befreit, die Base mit Kalilauge im Wasserstoffstrome destillirt, und das Destillat mit Aether ausgeschüttelt. Die zurückbleibende Rohbase stellte ein dickflüssiges, hellgelbes, stark alkalisch reagirendes Oel dar, von brennendem Geschmack und scharfem, an Trimethylamin erinnernden Geruch.

Hesse [4]) untersuchte später das Product näher und schrieb der

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. **28**, I, 578 (1895). — [2]) Ibid. **30**, III, 2679 (1897); **31**, II, 1534 (1898). — [3]) Ann. Chem. Pharm. **121**, 374 (1862); **133**, 352 (1865); Inaug.-Diss., Göttingen 1862. — [4]) Pharm.-Ztg. 1887, S. 669.

Base die Formel $C_{12}H_{13}N$ zu; er fasste sie als ein Trimethylchinolin auf. Erst die Untersuchungen Liebermann's [1]) brachten Licht über die Natur des Productes. Durch Fractionirung der sorgfältig getrockneten Rohbase aus den Coca- resp. Truxilloblättern im Vacuum gelang es ihm, dieselbe in zwei Fractionen zu zerlegen. Der niedriger siedende Antheil, welcher das gewöhnliche oder α-Hygrin darstellt, hat die Formel $C_8H_{15}NO$, während die höher siedende Base, die β-Hygrin genannt werden mag, die Zusammensetzung $C_{14}H_{24}N_2O$ besitzt. Ferner wies er nach, dass in den flüssigen Basen der peruanischen Cuskoblätter ebenfalls zwei Körper vorhanden sind, nämlich das obige α-Hygrin und ausserdem eine Base $C_{13}H_{24}N_2O$, die er Cuskhygrin nannte.

α- oder gewöhnliches Hygrin, $C_8H_{15}NO$, welches den niedriger siedenden Antheil der flüssigen Basen aus den Truxilloblättern (Procentgehalt 0,05) und den peruanischen Cuskoblättern [2]) (Procentgehalt 0,2) ausmacht, stellt ein an der Luft sich bräunendes Oel dar. Es siedet bei 92 bis 94° unter 20 mm und bei 111 bis 113° unter 50 mm Druck. In einer Stickstoffatmosphäre geht es bei 193 bis 195° (corr.) unter gewöhnlichem Luftdruck fast unzersetzt über, $d_4^{17} = 0{,}935$, $\alpha_D = -1{,}3°$. Hygrin ist eine starke Base, welche Kohlensäure aus der Luft anzieht.

Das salzsaure Salz, $C_8H_{15}NO.HCl$, und das jodwasserstoffsaure Salz, $C_8H_{15}NO.HJ$, entstehen in Form hübscher, weisser Nadeln, wenn die ganz wasserfreie ätherische Lösung der Base mit den trockenen, gasförmigen Säuren gesättigt wird [3]).

Das Pikrat, $C_8H_{15}NO.C_6H_2(NO_2)_3OH$, fällt beim Vermischen der Base mit kalt gesättigter, wässeriger oder alkoholischer Pikrinsäurelösung in schönen, gelben Nadeln aus, die in kaltem Wasser ziemlich löslich sind und aus heissem Alkohol umkrystallisirt werden können. Der Schmelzpunkt liegt bei 148° [4]).

Beim Erhitzen mit festem Kali wird das Hygrin energisch zersetzt. Wird die Base in schwefelsaurer Lösung mit Chromsäure oxydirt, so erhält man eine Säure, die vermittelst des in hellblauen, in Wasser und Alkohol leicht löslichen Nadeln krystallisirenden Kupfersalzes, $(C_6H_{10}NO_2)_2Cu$, isolirt wird; das Salz wird durch Lösen in Chloroform und Ausfällen mit absolutem Aether gereinigt.

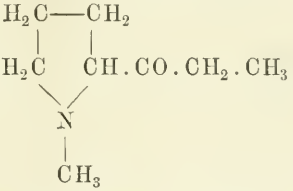
Diese Säure, welche von Liebermann und Kühling [5]) Hygrinsäure genannt wurde, krystallisirt aus Alkohol-Aether in schön weissen, zu Rosetten vereinigten Nadeln von der Zusammensetzung $C_6H_{11}NO_2 + H_2O$, die, bei 50° vom Krystallwasser befreit, bei 164° schmelzen. Sie giebt, in ganz trockenem Zustande geschmolzen, Kohlensäure ab und liefert eine farblose Base von pyridin- und piperidin-

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 22, I, 675 (1889); Liebermann und Kühling, ibid. 24, I, 407 (1891); 26, I, 851 (1893); Liebermann und Cybulski, ibid. 28, I, 578 (1895); Liebermann und Giesel, ibid. 30, I, 1113 (1897). — [2]) Giesel, ibid. 24, I, 408 (1891). — [3]) L. c. — [4]) Ber. deutsch. chem. Ges. 22, I, 677 (1889). — [5]) Ibid. 24, I, 411 (1891).

ähnlichem Geruch, die sich als n-Methylpyrrolidin herausgestellt hat (Liebermann und Cybulski [1]). Hiernach ist die Hygrinsäure eine n-Methylpyrrolidincarbonsäure. Da die Kohlendioxydabspaltung so leicht stattfindet, so dürfte die α-Säure vorliegen.

Weitere Aufschlüsse über die Constitution des Hygrins liefert die Beobachtung Liebermann's und Kühling's [2]), dass die Base beim Erhitzen mit Hydroxylamin auf dem Wasserbade in ein schön krystallisirtes Oxim, $C_8H_{15}(:NOH)N$, übergeht, welches aus siedendem Aether in weissen Nadeln oder Blättchen krystallisirt, die bei 116 bis 120° schmelzen, nachdem sie sich schon bei niedriger Temperatur in geringen Mengen verflüchtigt haben. Der Körper ist in Alkohol leicht, etwas schwerer in Wasser, ziemlich schwer in Aether und noch schwerer in Ligroin löslich, er giebt ein bei 160° schmelzendes Pikrat, $C_8H_{16}N_2O \cdot C_6H_2(NO_2)_3OH$, reagirt alkalisch und reducirt Silberlösung, nicht aber Fehling'sche Lösung.

Hiernach ist der Sauerstoff im Hygrin als Carbonylsauerstoff charakterisirt, und da die ausserhalb des Pyrrolidinringes befindliche, aus drei C-Atomen bestehende Kohlenstoffkette bei der Oxydation bis auf den diesem Reste benachbarten Kohlenstoff abgetrennt wird, wobei die Pyrrolidincarbonsäure in guter Ausbeute entsteht, so ziehen Liebermann und Cybulski für die Base die folgende Formel:



als die wahrscheinlichste in Betracht. Hygrin würde nach derselben ein n-Methylpyrrolidin-α-äthylketon sein, was indess in Bezug auf die Structur der Seitenkette noch bestätigt werden muss. Dass der Stickstoff auch im Hygrin selbst methylirt ist, wurde von den genannten Forschern bestimmt nachgewiesen.

Cuskhygrin, $C_{13}H_{24}N_2O$, kommt, wie Eingangs erwähnt, in dem aus den Cuskoblättern erhaltenen Rohhygrin vor und bildet die höher siedende Hauptfraction desselben. Obwohl die Constitution der Base noch unbekannt ist, soll dieselbe doch hier behandelt werden, da sie ohne Zweifel auch ein Pyrrolidinderivat darstellt.

Cuskhygrin bildet nach den Untersuchungen von Liebermann und Cybulski ein schwach riechendes, farbloses Oel, welches unter 32 mm Druck bei 185° (T. i. D.) siedet und ein specifisches Gewicht $d_{17}^{17} = 0{,}9767$ hat. Es ist optisch inactiv und mit Wasser ohne Trübung mischbar. Aus der ätherischen Lösung fällt Salpetersäure (spec. Gew. 1,4) das in Wasser äusserst leicht lösliche Nitrat krystallinisch aus.

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 28, I, 582 (1895). — [2]) Ibid. 26, I, 851 (1893).

Mit 21,4 Proc. Wasser versetzt, erstarrt Cuskhygrin vollständig zu einem Hydrat, $C_{13}H_{24}N_2O + 3^1/_2 H_2O$, welches in farblosen, bei 40 bis 41° schmelzenden Nadeln krystallisirt. Es zeigt die Löslichkeitsverhältnisse des Cuskhygrins. In Aether und Benzol löst es sich trübe, in Folge von Abspaltung von Wassertröpfchen. Beim Erhitzen der Verbindung entwickeln sich schon unter 100° Wasserdämpfe. Bei 120 bis 130° geht unter Sieden der grösste Theil des Wassers mit nur wenig Base über, welche letztere erst bei höherer Temperatur und ölig übergeht. Das Hydrat nimmt leicht Kohlendioxyd auf, unter Bildung eines unbeständigen Carbonates [Liebermann und Giesel[1])].

Das salzsaure Salz, $C_{13}H_{24}N_2O.2HCl$, erhält man durch Zusatz von alkoholischer Salzsäure zur absolut-alkoholischen Lösung der Base als krystallinischen, stark hygroskopischen Niederschlag, der mit Goldchlorid das Doppelsalz, $C_{13}H_{24}N_2O.2HCl.2AuCl_3$, als gelben Niederschlag giebt.

Da das Cuskhygrin nach Liebermann und Cybulski zwei an Stickstoff gebundene Methyle enthält, kommt demselben die Formel $C_{11}H_{18}ON_2(CH_3)_2$ zu. Offenbar steht die Base zu dem α-Hygrin in der Beziehung, dass ein Wasserstoff des letztgenannten durch einen einwerthigen n-Methylpyrrolidinrest ersetzt worden ist, nach dem Schema $C_7H_{11}N(CH_3)O.C_4H_7N.CH_3$.

(6) β-Hygrin, $C_{14}H_{24}N_2O$, ist hier ebenfalls zu erwähnen. Es bildet, wie schon angegeben, den höher siedenden Antheil des Rohhygrins der Cocablätter[2]), deren Gehalt an der β-Verbindung dreimal grösser ist als an α-Hygrin. Es stellt eine unter 50 mm Druck bei ca. 215° siedende Flüssigkeit dar, die sich ohne Zersetzung nicht bei gewöhnlichem Druck destilliren lässt; $d_{18}^{18} = 0{,}982$. Bei der Oxydation mit Chromsäure in saurer Lösung entsteht in geringer Menge Hygrinsäure, woraus sich die Zusammengehörigkeit der beiden Hygrinbasen ergiebt.

Das Hydrochlorid, $C_{14}H_{24}N_2O.2HCl$, fällt bei Zusatz der zur Neutralisation genügenden Menge Salzsäure zur absolut ätherischen Lösung der Base in weissen, krystallinischen Flocken aus und wird durch erneutes Lösen in Alkohol und Ausfällen mit Aether gereinigt.

Das Goldsalz, $C_{14}H_{24}N_2O.2HCl.AuCl_3$, stellt gelbe Flocken dar, das Pikrat, $C_{14}H_{24}N_2O.2C_6H_2(NO_2)_3.OH$, ist in kaltem Wasser schwer löslich.

Das Jodmethylat, $C_{14}H_{24}N_2O.2CH_3J$, bildet sich bei Zusatz von Methyljodid zur ätherischen Lösung. Es ist ein weisses, krystallinisches Pulver, welches durch Auskochen mit Alkohol gereinigt wird.

---

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 30, I, 1113 (1897). — [2]) Liebermann, ibid. 22, I, 675 (1889); vergl. ibid. 24, I, 409 (1891); 28, I, 580 (1895).

II. Alkaloide der Pyridingruppe.

(7) In diesem Abschnitte werden diejenigen Alkaloide behandelt, in welchen der einfache resp. mit alicyklischen Ringen combinirte Pyridinkern nachgewiesen worden ist. Von denselben wurden einige schon in der Pyridingruppe (Bd. VII) mehr oder weniger eingehend erörtert. Der Vollständigkeit halber finden aber auch diese hier nochmals Erwähnung.

Es gehören also zu dieser Gruppe unter den nicht hydrirten Pyridinverbindungen Trigonellin und die Jaborandialkaloide (Pilocarpin, Pilocarpidin, Jaborin etc.); unter den hydrirten Pyridinverbindungen die Alkaloide der Arecanuss (Arecolin, Arecaïdin, Arecaïn und Guvacin), die Coniumalkaloide (Coniin, n-Methylconiin, Conydrin, Pseudoconydrin und γ-Coniceïn) und das Piperin; ferner das Chrysanthemin, ein complicirtes Piperidinderivat, das Nicotin, welches ein pyrrolidinsubstituirtes Pyridin darstellt, sowie die Solanumalkaloide (Atropin, Hyoscyamin, Belladonnin, Scopolamin etc.) und die Cocaalkaloide (Cocaïn und Verwandte), welche zugleich hydrirte Pyridin- und Pyrrolidinderivate sind. Letzteren reiht sich eng das Pseudopellitierin an, dem sich die übrigen Granatwurzelalkaloide (Pelletierin, Iso- und Methylpelletierin) anschliessen. Endlich werden noch zwei Pflanzenbasen, nämlich Sparteïn und Cytisin hierher gerechnet, welche, obwohl noch nicht hinreichend aufgeklärt, gleichwohl unzweifelhaft Pyridinverbindungen sind.

1. Trigonellin, $C_7H_7NO_2$.

(8) Diese Base kommt, neben Spuren von Cholin, in den Bockhornsamen (von *Trigonellum foenum graecum*) vor und wurde darin im Jahre 1885 von Jahns [1]) entdeckt. Später fanden es E. Schulze und Frankfurt [2]) in den Samen von *Pisum sativum* und *Cannabis sativa*, und Thoms [3]) isolirte es aus den Samen von *Strophantus hispidus* und *Strophantus Kombé*.

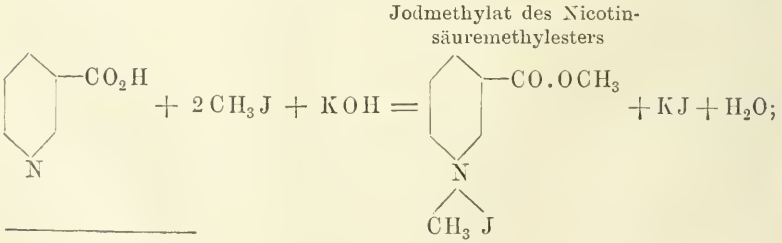
Jahns isolirte Trigonellin aus den Bockhornsamen nach folgendem Verfahren. Der gepulverte Samen wird mit 70 proc. Weingeist ausgezogen, von den Lösungen der Alkohol abdestillirt und die rück-

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. **18**, II, 2518 (1885). — [2]) Ibid. **27**, 1, 769 (1894). — [3]) Ibid. **31**, I, 271, 404 (1898).

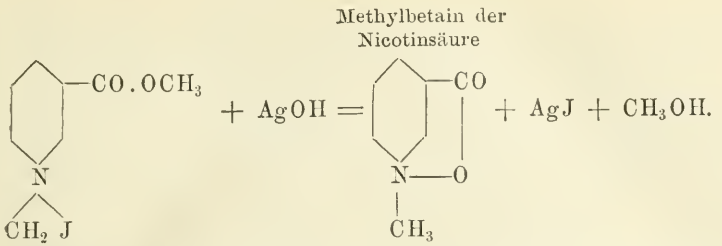
ständige Flüssigkeit mit Bleiessig und Soda ausgefällt. Aus dem Filtrate werden nach Entfernung des überschüssigen Bleies und nach Verdampfen zum dünnen Syrup die Alkaloide durch Jodkaliumwismuthjodid und Schwefelsäure gefällt, nachdem das Extract zur Beseitigung eiweissartiger Stoffe wiederholt mit starkem Alkohol behandelt worden ist. Der zum Theil sofort, theils erst im Verlaufe von Wochen sich abscheidende, undeutlich krystallinische, ziegelrothe Niederschlag wird zur Entfernung von Eiweissstoffen durch Soda zerlegt, die filtrirte Flüssigkeit mit Schwefelsäure genau neutralisirt und mit so viel Quecksilberchloridlösung versetzt, bis kein überschüssiges Jodnatrium mehr vorhanden ist und der entstehende gelbe Niederschlag einen röthlichen Farbenton von Quecksilberjodid anzunehmen beginnt. Aus der neutralen Flüssigkeit wird hierbei nur das Cholin ausgefällt. Beim Ansäuern der abfiltrirten Flüssigkeit mit Schwefelsäure wird schliesslich das Trigonellinquecksiberjodid in bald krystallinisch erstarrenden Tropfen, mit Blättchen und Nadeln derselben Verbindung gemengt, niedergeschlagen. Aus dieser Fällung wird die Base in gewöhnlicher Weise isolirt.

Trigonellin krystallisirt mit 1 Mol. Krystallwasser aus 96 proc. Alkohol in farblosen, flachen Prismen von schwach salzigem Geschmack und neutraler Reaction. Es ist hygroskopisch, sehr leicht in Wasser, leicht in heissem Alkohol löslich, unlöslich in Aether, Chloroform und Benzol. Beim Erhitzen verliert es erst Wasser und schmilzt dann bei etwa 130° in seinem Krystallwasser. Entwässert, färbt es sich bei 200° dunkel, schmilzt bei 218° unter Aufblähen und Braunfärbung und hinterlässt eine voluminöse, schwer verbrennliche Kohle. In der wässerigen Lösung erzeugt Jodkaliumwismuthjodid und verdünnte Schwefelsäure einen krystallinischen, ziegelrothen Niederschlag, Phosphormolybdänsäure eine reichliche Fällung, Gerbsäure eine schwache Trübung. Jodjodkaliumlösung fällt Lösungen des freien Alkaloids nicht, wohl aber entsteht beim Ansäuern ein krystallinischer, dunkel gefärbter Niederschlag.

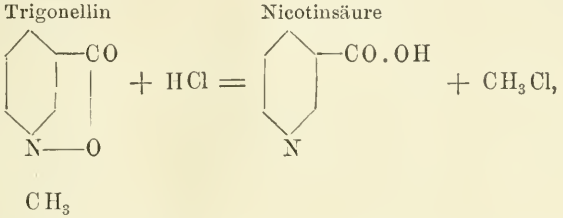
(9) Nach der Entdeckung des Trigonellins wies Jahns auf seine Isomerie mit dem Pyridinbetain hin. Kurz darauf stellte Hantzsch [1]) die Methylbetaine einiger Säuren der Pyridinreihe dar, unter anderen auch das Betain der Nicotinsäure, welches in folgender Weise erhalten wurde:



[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 19, I, 31 (1886).

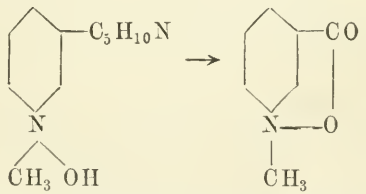


Hantzsch machte auf die Isomerie dieses Körpers mit dem Trigonellin aufmerksam, und Jahns zeigte in einer neuen Arbeit [1]), dass derselbe in der That mit der natürlich vorkommenden Base identisch ist. Er fand, dass Trigonellin beim Erhitzen mit Barytwasser auf 120° Methylamin abspaltet, mithin an Stickstoff methylirt ist, und dass es mit concentrirter Salzsäure bei 260 bis 270° in Methylchlorid und Nicotinsäure zerfällt:



was im besten Einklang mit seiner Constitution als Nicotinsäuremethylbetain steht. Nach diesem Identitätsnachweis gehört Trigonellin zu den wenigen natürlichen Alkaloiden, die künstlich aufgebaut werden können.

Ausserdem entsteht Trigonellin künstlich durch Oxydation von Nicotinisomethylammoniumhydroxyd (vergl. unter Nicotin) mit Kaliumpermanganat (Amé Pictet und Genequand [2]):



Folgende Salze des Trigonellins seien erwähnt:

Das salzsaure Salz, $C_7H_7NO_2.HCl$, krystallisirt wasserfrei in flachen Säulen oder Tafeln, die luftbeständig und in Wasser leicht, in Alkohol schwerer löslich sind.

---

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 20, II, 2840 (1887). — [2]) Ibid. 30, II, 2122 (1897).

Das Platinsalz, $(C_7H_7NO_2 . HCl)_2 PtCl_4$, krystallisirt aus Wasser in derben, wasserfreien Prismen und ist in Alkohol kaum löslich.

Mit Goldchlorid bildet Trigonellin, je nach der Menge der vorhandenen Salzsäure, verschiedene Doppelsalze, die in kaltem Wasser schwer, in heissem Wasser leicht löslich sind. Der auf Zusatz von überschüssiger Goldchloridlösung zu dem salzsauren Salze entstehende und aus verdünnter Salzsäure umkrystallisirte Niederschlag hat die normale Zusammensetzung $(C_7H_7NO_2 . HCl) AuCl_3$ und krystallisirt in vierseitigen Blättchen oder flachen Prismen, die bei 198° schmelzen. Aus schwach salzsäurehaltigem Wasser umkrystallisirt, geht das Salz in die feinen Nadeln der Verbindung $(C_7H_7NO_2)_4 . 3HCl . 3AuCl_3$ vom Schmelzpunkte 186° über, die auch stets entsteht, wenn die heisse, schwach angesäuerte Alkaloidlösung mit überschüssigem Goldchlorid versetzt wird. Ausserdem scheint ein drittes Goldsalz zu existiren, welches aus salzsaurem Trigonellin mit einer unzureichenden Menge Goldchlorid entsteht (Jahns).

2. Jaborandialkaloide.

(10) Die Jaborandiblätter (von *Pilocarpus pennatifolius*) enthalten drei Alkaloide, Pilocarpin, Pilocarpidin und Jaborin, die unter einander nahe verwandt sind.

Pilocarpin, $C_{11}H_{16}N_2O_2$.

Diese Base wurde im Jahre 1874 von Hardy[1]) aufgefunden und von verschiedenen Forschern näher untersucht. Nachdem Petit[2]) ihre optische Activität nachgewiesen hatte, ermittelten Harnack und Meyer[3]) ihre Zusammensetzung und drückten sie durch die Formel $C_{11}H_{16}N_2O_2$ aus. In gleicher Zeit haben auch Poehl[4]) und Chastaing[5]) die Base untersucht. Der letztere giebt an, dass sich Pilocarpin beim Erhitzen in Jaborin verwandelt, sowie dass Salpetersäure und Chlorwasserstoffsäure es in Jaborin und eine andere Base, Jaborandin, überführt. Durch schmelzendes Kali wird es zersetzt, und zwar soll sich nach Harnack und Meyer Trimethylamin bilden; nach Chastaing zersetzt sich dagegen die Base durch das genannte Reagenz in Methylamin, Buttersäure, Kohlendioxyd und Pyridinbasen. Die Reaction soll hauptsächlich nach der Gleichung:

Pilocarpin Buttersäure

$$C_{11}H_{16}N_2O_2 + 5H_2O = 2C_4H_8O_2 + 2CH_3.NH_2 + CO_2 + O$$

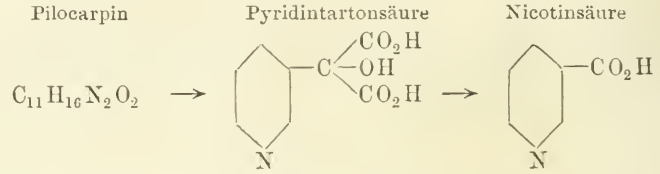
stattfinden. Bei der Spaltung entsteht nach Poehl noch eine flüchtige Base, die vielleicht Coniin ist. Dagegen spricht sich Harnack[6]) für eine nicotinähnliche Constitution des Pilocarpins aus.

(11) Zur Kenntniss der Constitution der Base haben die wichtigen Arbeiten von Hardy und Calmels[7]), die im Jahre 1886 und 1887 veröffentlicht sind, viel beigetragen.

Erstens haben die genannten Forscher nachgewiesen, dass das Nitrat des Pilocarpins, mit Kaliumpermanganat oxydirt, eine syrup-

[1]) Bull. soc. chim. **24**, 497; Ber. deutsch. chem. Ges. **8**, II, 1594 (1875). — [2]) Ibid. **10**, I, 896 (1877). — [3]) Ann. Chem. Pharm. **204**, 67 (1880). — [4]) Diss., Petersburg 1879, S. 28; Ber. deutsch. chem. Ges. **12**, II, 2185 (1879); **13**, II, 2401 (1880). — [5]) Compt. rend. **94**, 223, 968 (1882); **100**, 1593 (1885); **101**, 507, (1885). — [6]) Ann. Chem. Pharm. **238**, 230 (1887). — [7]) Compt. rend. **102**, 1116, 1251, 1562 (1886); **103**, 277 (1886); **105**, 68 (1887).

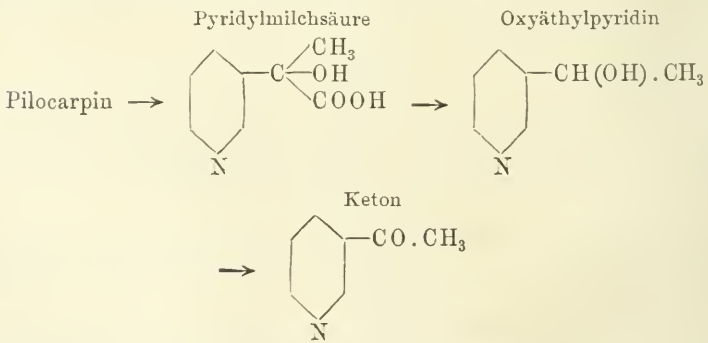
förmige Säure, $C_8H_7NO_5$, liefert, welche sie als eine Pyridintartronsäure, $C_5H_4\left[C(OH)<\begin{matrix}CO_2H\\CO_2H\end{matrix}\right]N$, auffassen. Diese Säure geht bei weiterer Oxydation in Nicotinsäure über. Hieraus würde hervorgehen, erstens, dass das Pilocarpin ein in β-Stellung monosubstituirtes Derivat des Pyridins darstellt, und zweitens, dass die Seitenkette drei zusammenhängende Kohlenstoffatome enthält, von denen das mittlere die Bindung mit dem Pyridinring vermittelt:



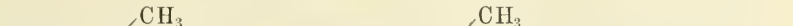
Wenn man Pilocarpin mit heissem Wasser oder Salzsäure behandelt, so geht es theils in das neben Pilocarpin in den Jaborandiblättern vorkommende Pilocarpidin über, theils spaltet es sich in Trimethylamin und eine Pyridinmilchsäure, nach der Gleichung:

$$C_{11}H_{16}N_2O_2 + H_2O = N(CH_3)_3 + C_5H_4N.C_2H_3(OH).CO_2H.$$

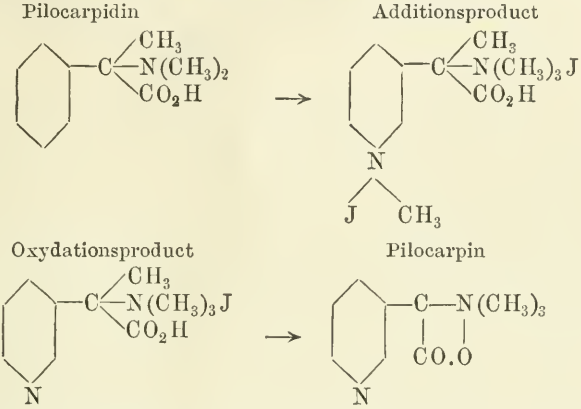
Das Baryumsalz dieser Säure liefert bei der trockenen Destillation eine Base von der Formel $C_5H_4N.C_2H_4.OH$, welche Hardy und Calmels als ein Oxyäthylpyridin betrachteten. Bei der Oxydation mittelst Goldchlorid geht sie in einen Körper $C_7H_9NO_2$ über, welcher als das Hydrat eines Ketons aufgefasst wurde:



Es gelang ihnen nun weiter, von der erhaltenen Pyridylmilchsäure ausgehend, das Pilocarpin aufzubauen. Die genannte Säure wurde mittelst Phosphortribromid bei 130 bis 140° in die entsprechende Brompropionsäure übergeführt, und diese mit einer Lösung von Trimethylamin bei 150° im Einschlussrohr erhitzt, wobei das Pilocarpidin nach der folgenden eigenthümlichen Reaction entstehen soll:

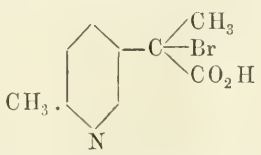


Das erhaltene Pilocarpidin liess sich ferner beim Behandeln mit Methyljodid in Gegenwart von Aetzkali in Pilocarpin überführen. Zuerst wurden hierbei zwei Molecule des Alkyljodids von Pilocarpidin aufgenommen, das eine von dem Stickstoff des Pyridins, das andere von der Seitenkette. Bei der Oxydation mit Silberpermanganat wird das erste Molecul nachher wieder entfernt, während zugleich eine betainartige Bindung in der Seitenkette auftritt:



Letztere Formel würde dem Pilocarpin zukommen; auch die Constitution des Pilocarpidins, wie sie von Hardy und Calmels aufgefasst wird, geht aus obigem hervor. Doch ist zu bemerken, dass die α-Stellung des Trimethylaminrestes in dem Pilocarpin resp. Pilocarpidin, bezw. die Hydroxylgruppe in der daraus erhaltenen Pyridylmilchsäure nicht genügend begründet worden ist. Sämmtliche Umwandlungen liessen sich fast ebenso gut bei β-Stellung dieser Gruppe erklären.

(12) Spätere Untersuchungen haben theilweise die Resultate von Hardy und Calmels in Frage gestellt. Zunächst wies Kundsen[1]) nach, dass das von ihm synthetisch dargestellte Homologe der Pyridylbrompropionsäure, welches nachweislich die Constitution



[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 28, II, 1762 (1895).

besitzt, sich zu Trimethylamin ganz anders verhält als die durch Spaltung von Pilocarpin entstehende Pyridylbrompropionsäure. Diese Ungleichheit würde sich besser dadurch erklären, dass Hardy und Calmels die entsprechende β-Brompropionsäure in den Händen gehabt hätten.

Ferner sind Petit und Palonowski [1]) in einer Reihe von Arbeiten zu Resultaten gelangt, die mit denen von Hardy und Calmels nicht übereinstimmen. Besonders wichtig ist der Nachweis, dass bei der Ueberführung von Pilocarpin in Pilocarpidin, welche unter dem Einflusse von Natronlauge und Natriumäthylat, schneller beim Erhitzen des Hydrochlorids auf 200° eintritt, kein Gewichtsverlust zu beobachten ist. Dieser Uebergang soll indess nach Hardy und Calmels nach der Gleichung

$$\underset{\text{Pilocarpin}}{C_{11}H_{16}N_2O_2} + H_2O = \underset{\text{Pilocarpidin}}{C_{10}H_{14}N_2O_2} + CH_3OH$$

stattfinden, wobei eine Gewichtsveränderung auftreten muss. Nach Petit und Palonowski vollzieht sich hierbei nun eine Isomerisation in stereochemischem Sinne. Die Alkaloide hätten demnach beide die Formel $C_{11}H_{16}N_2O_2$.

Dem gegenüber weist E. Merck [2]) darauf hin, dass die von ihm in den Jaborandiblättern aufgefundene Base Pilocarpidin von der Formel $C_{10}H_{14}N_2O_2$ von dem von Hardy und Calmels durch Kochen von Pilocarpin mit Wasser resp. in anderer Weise, sowie von dem von Petit und Palonowski erhaltenen Pilocarpidin durchaus verschieden ist. Letzteres ist nichts anderes als ein durch chemische Einflüsse mehr oder weniger verändertes Pilocarpin. Dieses Resultat wird von Herzig und Meyer [3]) bestätigt. Sie zeigten, dass das durch Umlagerung gewonnene, mit Pilocarpin isomere Pilocarpidin, $C_{11}H_{16}N_2O_2$, eine am Stickstoff gebundene, abspaltbare Methylgruppe enthält, wogegen sich in dem natürlichen Pilocarpidin, $C_{10}H_{14}N_2O_2$, keine N-Methylgruppe nachweisen lässt.

Die Formel für Pilocarpin nach Hardy und Calmels ist also bei dem heutigen Stande unserer Kenntnisse nicht als definitiv zu betrachten, während die Constitution des natürlichen Pilocarpidins völlig unbekannt bleibt.

Eigenschaften und Salze des Pilocarpins.

Die Abscheidung des Pilocarpins vom Jaborin wird durch Umkrystallisiren der Nitrate aus Alkohol bewirkt, doch ist die so erhaltene Base nicht rein. Nach Petit und Palonowski [4]) wendet man zur Abscheidung des Pilocarpins von anderen Basen die Fähigkeit des

---

[1]) Chem. Centralbl. 1897, I, 1126, 1213; 1897, II, 131, 361. — [2]) Merck's Jahresber. 1897; Chem. Centralbl. 1898, I, 678. — [3]) Monatsh. Chem. **19**, 56 (1898). — [4]) Chem. Centralbl. 1897, I, 1126.

Pilocarpins und Pilocarpidins, sich mit fixen Alkalien zu vereinigen, an. Da die gebildeten Verbindungen in Aether und Chloroform unlöslich sind, fügt man zu dem Gemisch der Basen einen Ueberschuss von Natronlauge hinzu und schüttelt die Lösung mit Chloroform aus, wobei alle anderen Basen gelöst werden. In der wässerigen Lösung befinden sich Pilocarpin und Pilocarpidin, die durch Ansäuern regenerirt werden. Durch Umkrystallisiren der Hydrochloride aus Alkohol oder Wasser können diese beiden Basen von einander getrennt und das Pilocarpin rein dargestellt werden. Nach Merck[1]) bindet man das rohe Pilocarpin an Salpetersäure und krystallisirt das Nitratgemenge um. Es scheidet sich zunächst Pilocarpinnitrat aus, während unreines Pilocarpidinnitrat in der Mutterlauge bleibt. Zur Reinigung der letzteren Base stellt man das Goldsalz dar und krystallisirt dasselbe aus Eisessig um.

Pilocarpin ist nach den älteren Angaben krystallinisch, während es Petit und Palonowski nur syrupförmig erhielten. Es dreht die Polarisationsebene nach rechts; nach Poehl zeigt eine 7,24 proc. Lösung das Drehungsvermögen $[\alpha]_D = +101{,}6^0$. In Wasser ist Pilocarpin leicht löslich. Die Giftigkeit ist nicht besonders hervortretend; die Base nähert sich in physiologischer Hinsicht dem Nicotin.

Pilocarpin ist eine einsäurige Base, deren Salze gut krystallisiren. Nach Petit und Palonowski[2]) haben die wichtigeren Salze folgende Eigenschaften:

Das Nitrat, $C_{11}H_{16}N_2O_2 . HNO_3$, stellt Prismen dar, die in 7 Thln. Wasser bei 18°, sowie in 146 Thln. Alkohol von 95 Proc. bei 18° löslich sind und bei 177 bis 178° schmelzen. $[\alpha]_D = +82{,}2^0$.

Das Hydrochlorid, $C_{11}H_{16}N_2O_2 . HCl$, krystallisirt in Prismen, die in Wasser sehr leicht, in Alkohol von 95 Proc. schwieriger löslich sind und bei 200° schmelzen. $[\alpha]_D = +91^0$.

Das Hydrobromid, $C_{11}H_{16}N_2O_2 . HBr$, bildet ebenfalls Prismen, deren Schmelzpunkt bei 178° liegt. $[\alpha]_D = +76^0$.

Das Pikrat krystallisirt aus Alkohol in langen, bei 159 bis 160° schmelzenden Nadeln.

Das Goldsalz, $(C_{11}H_{16}N_2O_2 . HCl)AuCl_3 + H_2O$, bildet kleine, citronengelbe Nädelchen, die bei 100° schmelzen. Das wasserfreie Salz zeigt den Schmelzpunkt 130°. Siedendes Wasser entzieht demselben Chlorwasserstoff, unter Bildung der Verbindung $C_{11}H_{15}N_2O_2 . AuCl_3$, welche bei 167° schmilzt.

Das Pilocarpin löst sich in Alkalien unter Bildung der Pilocarpinsäure[3]):

---

[1]) Beilstein, Handb. 3. Aufl., III, S. 925. — [2]) Chem. Centralbl. 1897, I, 1213; II, 131; vergl. Jowett, ibid. 1899, II, 441. — [3]) Hardy und Calmels, Bull. soc. chim. 46, 479 (1886); 48, 225 (1887).

Pilocarpin Pilocarpinsäure
$$C_{11}H_{16}N_2O_2 + H_2O = C_{11}H_{18}N_2O_3.$$

Die gebildete Säure ist besonders in Lösung ziemlich beständig und ist rechtsdrehend, $[\alpha]_D = 23{,}8^0$. Durch Ueberführen in das Baryumsalz und quantitatives Zersetzen desselben mit Schwefelsäure erhält man die freie Säure, die beim freiwilligen Verdunsten der Lösung als Syrup hinterbleibt. Sie ist in Wasser und Alkohol leicht löslich, wirkt nicht auf Phenolphtaleïn, wohl aber auf Lackmus ein; gegenüber letzterem besitzt sie ausgesprochen alkalische Reaction (Petit und Palonowski).

(13) Wie schon oben angedeutet, haben Petit und Palonowski[1]) die Isomerisirung des Pilocarpins zu einer anderen Base beobachtet, und zwar durch Einwirkung von Alkalien oder Natriumäthylat auf das Alkaloid oder beim Schmelzen des Hydrochlorids auf 200°. Sie nennen die Base Pilocarpidin; da diese aber mit dem natürlich vorkommenden Alkaloid dieses Namens nicht identisch ist, mag ihr eine andere Benennung, z. B. β-Pilocarpin, gegeben werden. Denselben Körper haben allem Anschein nach Hardy und Calmels[2]) bei dem künstlichen Aufbau des Pilocarpins (S. 26) unter Händen gehabt.

Dass in dem isomerisirten β-Pilocarpin thatsächlich ein neuer Körper vorliegt, wird u. A. von E. Merck[3]) bezweifelt. Nach Petit und Palonowski[4]) kommen diesem Alkaloid die folgenden Eigenschaften zu: Die freie Base ist in rohem Zustande ein farbloser Syrup, der, durch das Nitrat gereinigt, krystallisirt erhalten werden kann. Sie ist in Wasser und Alkohol leicht, in Chloroform sehr leicht, in Benzol und Aether wenig löslich, in Ligroin unlöslich. Eine 2 proc. Lösung zeigt bei 18° $[\alpha]_D = +50^0$; doch ist zu bemerken, dass Carbonate und Ammoniak das Drehungsvermögen beeinflussen, während Natron ein linksdrehendes Product ($[\alpha]_D = -3^0$) liefert. Hierbei findet eine Umwandlung der Base in eine isomere Pilocarpinsäure statt, die nach der obigen Nomenclatur β-Pilocarpinsäure genannt werden mag:

$$C_{11}H_{16}N_2O_2 + H_2O = C_{11}H_{18}N_2O_3.$$

Sie gleicht der oben genannten Pilocarpinsäure in allen Reactionen, zeigt aber ein anderes Drehungsvermögen.

Folgende Salze zeigen die Ungleichheit des umgewandelten Pilocarpins mit der ursprünglichen Base:

Das Nitrat, $C_{11}H_{16}N_2O_2 . HNO_3$, bildet bei 158° schmelzende Lamellen, welche in 8 Thln. Wasser und 135 Thln. Alkohol von 95 Proc. löslich sind; $[\alpha]_D = +38{,}5^0$.

---

[1]) Chem. Centralbl. 1897, I, 1126, 1213; II, 131, 361. — [2]) Bull. soc. chim. 48, 222, 233 (1887). — [3]) Chem. Centralbl. 1898, I, 678. — [4]) Ibid. 1897, I, 1213; II, 131.

Das Hydrochlorid, $C_{11}H_{16}N_2O_2 . HCl$, krystallisirt in leicht löslichen, wasserhaltigen Schuppen, die bei 121°, wasserfrei bei 161° schmelzen und das Drehungsvermögen $[\alpha]_D = +37{,}3°$ besitzen.

Das Pikrat schmilzt bei 160 bis 161. Es bildet seideglänzende Nadeln.

Das Goldsalz, $(C_{11}H_{16}N_2O_2 . HCl)AuCl_3$, ist wasserfrei und schmilzt bei 151 bis 156° [1]). Beim Kochen mit Wasser entsteht das Salz $C_{11}H_{16}N_2O_2 . AuCl_3$, welches bei 190° schmilzt.

Das Jodmethylat, $C_{11}H_{16}N_2O_2 . CH_3J$, bildet bei 108° schmelzende Prismen.

Pilocarpidin, $C_{10}H_{14}N_2O_2$.

(14) Dieses Alkaloid wurde zuerst von Harnack [2]) in den Jaborandiblättern aufgefunden, nachdem es schon früher E. Merck [3]) als syrupöse Base, welche ein gut krystallisirendes Nitrat liefert, beschrieben hatte. Nach E. Merck [4]) wird es aus Pilocarpin durch Umkrystallisiren der Nitrate gewonnen, wobei das Pilocarpidinnitrat in der Mutterlauge bleibt. Zur Reinigung stellt man das Goldsalz dar und krystallisirt es aus Eisessig um.

Die freie Base ist flüssig. Sie unterscheidet sich vom Pilocarpin dadurch, dass ihre wässerige Lösung nicht von Goldchlorid gefällt wird. Beim Erhitzen mit concentrirter Kalilauge auf 200° wird Dimethylamin abgespalten. Die Base zeigt ähnliche physiologische, aber schwächere Wirkungen als Pilocarpin.

Die einfachen Salze des Pilocarpidins sind sehr leicht löslich; die wässerige Lösung des Hydrochlorids (1,16 : 18,6) zeigt das Drehungsvermögen $[\alpha]_D = +72°$.

Das schön krystallisirende Platinsalz, $(C_{10}H_{14}N_2O_2 . HCl)_2PtCl_4 + 4H_2O$, welches aus Wasser orangegelbe Blättchen oder kleine, dunkelrothe Pyramiden bildet, ist in Alkohol unlöslich. Bei 100° entwässert, schmilzt das Salz bei 186 bis 190° unter Zersetzung. Das Goldsalz, $(C_{10}H_{14}N_2O_2 . HCl) . AuCl_3$, schmilzt bei 120 bis 124 [5]).

Das Jodmethylat hat die Zusammensetzung $C_{10}H_{14}N_2O_2 . CH_3J$. Daraus lässt sich das entsprechende Platinsalz, $(C_{10}H_{14}N_2O_2 . CH_3Cl)_2PtCl_4$, erhalten, welches den Schmelzpunkt 178° zeigt (E. Merck).

Beim wiederholten Abdampfen mit Säuren geht Pilocarpidin in eine amorphe Substanz, $C_{10}H_{12}N_2O_3$ (?), über, welche Harnack [6]) Jaboridin nennt. Sie scheint mit der Base $C_{10}H_{12}N_2O_3$ identisch

---

[1]) Vergl. Meyer und Herzig, Monatsh. Chem. **19**, 56 (1898). — [2]) Ann. Chem. Pharm. 238, 230 (1887). — [3]) Vergl. Harnack, l. c., S. 230. — [4]) Beilstein's Handb., 3. Aufl., III, S. 925. — [5]) Herzig und Meyer, Monatsh. Chem. **19**, 56 (1898). — [6]) Ber. deutsch. chem. Ges. **19**, R. 357 (1886).

zu sein, welche Parodi[1]) in „falschem Jaborandi“ (Blättern von *Piper reticulatum*) auffand.

Weitere Jaborandialkaloide.

(15) Jaborin, $C_{22}H_{32}N_4O_4$, kommt ausser in *Pilocarpus pennatifolius* auch in falschem Jaborandi[2]) vor. Es bildet sich immer beim Eindampfen saurer Pilocarpinlösungen, ist amorph und in Wasser schwerer löslich als das Pilocarpin. Säuren und Alkalien sollen es in Pilocarpidin überführen.

Jaborin ist nach Harnack und Meyer[2]) mit Pilocarpin isomer, während demselben von Hardy und Calmels[3]) die doppelte Formel $C_{22}H_{32}N_4O_4$ zugeschrieben wird. Es ist eine starke Base, die sehr giftig ist und in physiologischer Hinsicht dem Atropin nahe kommt.

Aus *Aricati jaborandi* und *Pilocarpus spinatus* haben Petit und Palonowski[4]) zwei weitere Alkaloide von unbekannter Zusammensetzung isolirt, welche sie Pseudojaborin und Pseudopilocarpin nennen. Die Basen werden durch Behandeln des Gemenges ihrer Nitrate mit Alkali und Chloroform getrennt, wobei jenes (wahrscheinlich in Form des Natronsalzes der entsprechenden Säure?) zurückbleibt, während dieses gelöst wird.

Pseudojaborin ist ein farbloser Syrup und übt weder als solcher noch als Salz eine Wirkung auf das polarisirte Licht aus. Es zeigt stark alkalische Reaction und löst sich leicht in Wasser, Alkohol und Chloroform. Das Nitrat, welches in zugespitzten Lamellen krystallisirt, ist in absolutem Alkohol wenig löslich und schmilzt bei 158°. Das Hydrochlorid zeigt den Schmelzpunkt 222°.

Pseudopilocarpin ist dem Pilocarpin ähnlich, aber optisch inactiv. Das Nitrat krystallisirt in kleinen Nädelchen vom Schmelzpunkte 142° und ist in Alkohol leichter löslich als das Pseudojaborinnitrat. Das Hydrochlorid bildet kleine, bei 198 bis 199° schmelzende Prismen, die in Wasser und Alkohol leicht löslich sind.

---

[1]) Jahresber. Chem. 1875, 844. — [2]) Ann. Chem. Pharm. 204, 82 (1880). — [3]) Bull. soc. chim. 48, 224 (1887). — [4]) Chem. Centralbl. 1897, I, 1126.

3. Alkaloide der Arecanuss.

(16) Die Areca- oder Betelnüsse, die Samen der Arecapalme (*Areca Catechu*), ursprünglich auf den Sundainseln einheimisch, jetzt allgemein in Vorder- und Hinterindien cultivirt, werden von den Eingeborenen als Genussmittel gebraucht; zu dem Ende werden die Nüsse mit etwas Kalk und den Blättern des Betelpfeffers gekaut. In China und Indien werden sie gelegentlich auch als wurmabtreibendes Mittel gebraucht.

Bombelon[1]) fand in denselben ein flüchtiges, flüssiges Alkaloid, ohne indess seine Eigenschaften und Zusammensetzung anzugeben. Den eingehenden Untersuchungen von Jahns[2]) verdanken wir nicht nur die Auffindung vier verschiedener Alkaloide in der Arecanuss, welche darin zusammen mit Cholin vorkommen, nämlich:

Arecolin, $C_8H_{13}NO_2$,
Arecaïdin, $C_7H_{11}NO_2 + H_2O$,
Arecaïn, $C_7H_{11}NO_2 + H_2O$,
Guvacin, $C_6H_9NO_2$,

sondern auch die Kenntniss der Constitution derselben, sowie die Synthese einiger von diesen Basen.

Zur Isolirung der Basen wird das Gemenge derselben mit Wasser, dem man auf 1 kg Samen 2 g concentrirte Schwefelsäure zugesetzt hat, dreimal kalt ausgezogen, die abgepressten und filtrirten Auszüge bis etwa auf das Gewicht des angewandten Rohmaterials eingedampft, und nach dem Erkalten und abermaligem Filtriren mit Kaliumwismuthjodid und Schwefelsäure gefällt; hierbei ist ein Ueberschuss des Fällungsmittels, welches lösend auf die abgeschiedenen Doppelsalze wirkt, zu vermeiden. Der rothe, krystallinische Niederschlag wird nach einigen Tagen abfiltrirt, ausgewaschen und durch Kochen mit Baryumcarbonat und Wasser zerlegt, wobei die Alkaloide in Lösung gehen. Die Flüssigkeit wird auf ein kleines Volumen eingedampft und mit genügend Baryumhydroxyd versetzt. Durch wiederholtes Ausschütteln mit Aether wird dann Arecolin ausgezogen.

[1]) Pharm.-Ztg. 1886, 146. — [2]) Ber. deutsch. chem. Ges. **21**, II, 3404 (1888); **23**, II, 2972 (1890); **24**, II, 2615 (1891); **25**, Ref., 198; Arch. Pharm. **229**, 669 (1892).

Die rückständige Flüssigkeit wird hiernach mit Schwefelsäure neutralisirt, und die Alkaloide durch auf einander folgende Behandlung derselben mit Silbersulfat, Baryumhydroxyd und Kohlensäure frei gemacht. Die zur Trockne verdampfte Lösung der reinen Alkaloide wird mit kaltem, absolutem Alkohol oder Chloroform ausgezogen. Cholin geht hierbei neben Farbstoffen und anderen Körpern in Lösung, während Arecain ungelöst bleibt.

Die Ausbeute an Arecolin beträgt 0,07 bis 0,1, die an Arecaïn etwa 0,1 Proc. Ausserdem enthält die Drogue Arecaidin in kleinen Mengen welches leichter durch Verseifen von Arecolin (s. unten) erhalten wird, und Guvacin. Das Arecaïdin bleibt in den Mutterlaugen des Arecaïns zurück. Die beiden Basen lassen sich durch Behandlung mit Methylalkohol und Salzsäure trennen, wobei Arecaïdin in Arecolin übergeht, während Arecaïn nur in das salzsaure Salz verwandelt wird.

Guvacin scheint das Arecain in manchen Sorten der Samen in wechselnden Mengen zu vertreten. Es ist in Wasser und verdünntem Alkohol etwas schwerer löslich als Arecaïn und Arecaïdin und scheidet sich daher aus der Lösung des Gemenges zuerst aus. Salzsäure und Methylalkohol greifen es ebenfalls nicht an, wodurch es sich von Arecaïdin trennen lässt.

a) Constitution des Arecolins und Arecaidins.

(17) Bei seinen Untersuchungen über Arecolin fand Jahns[1]) zunächst, dass die Base beim Erhitzen mit concentrirter Salzsäure auf 150 bis 160° unter Entwickelung von Chlormethyl nach der Gleichung:

$$\underset{\text{Arecolin}}{C_8H_{13}NO_2} + HCl = \underset{\text{Arecaidin}}{C_7H_{11}NO_2} + CH_3Cl$$

in eine neue krystallisirte Base, das Arecaidin, übergeht, welches er später auch in dem Alkaloidgemenge der Arecanüsse auffand[2]). Eine entsprechende Zersetzung findet beim Kochen mit Jodwasserstoffsäure statt, und am leichtesten durch Kochen mit Barytwasser oder Kalilauge, wobei ein Salz des Arecaidins neben Methylalkohol entsteht. Schon hierdurch wurde das Arecolin als der Methylester des Arecaïdins erkannt. In der That liess sich letzteres durch Auflösen in Methylalkohol und Einleiten von Chlorwasserstoffgas in Arecolin zurückverwandeln:

$$\underset{\text{Arecaidin}}{C_7H_{11}NO_2} + CH_3OH = \underset{\text{Arecolin}}{C_8H_{13}NO_2} + H_2O,$$

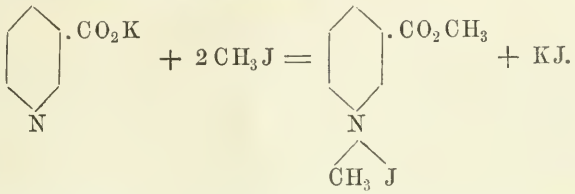
eine Reaction, die zugleich eine partielle Synthese des Alkaloids repräsentirt. Arecaidin kennzeichnet sich dadurch als Carbonsäure und

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 23, II, 2974 (1890). — [2]) Ibid. 24, II, 2615 (1891).

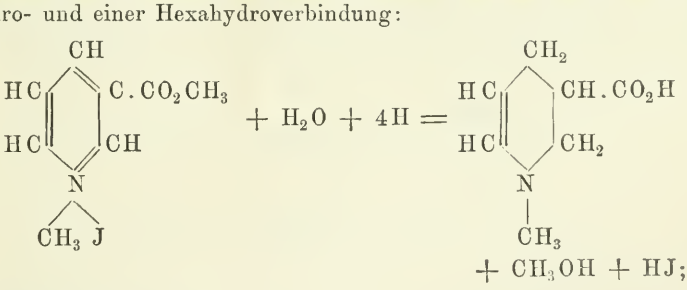
kann $C_6H_{10}(CO_2H)N$ geschrieben werden. Demnach bildet es auch mit Aethylalkohol einen Aethylester, $C_6H_{10}(CO_2C_2H_5)N$, welcher von Jahns Homarecolin genannt wurde.

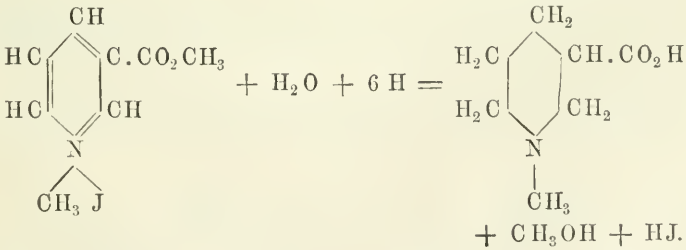
Da Arecaidin ferner von Acetanhydrid nicht angegriffen wird und demnach kein secundäres Amin darstellt, lag die Annahme nahe, es als n-Methylverbindung aufzufassen, im Sinne der Formel $C_5H_7(CO_2H)N.CH_3$, wonach es eine n-methylirte Tetrahydropyridincarbonsäure darstellen könnte. Arecaidin wurde in der That von Jahns[1]) als eine Tetrahydro-n-methylnicotinsäure erkannt, nachdem ihm seine totale Synthese in folgender Weise gelang.

Das Kaliumsalz der Nicotinsäure liefert beim Behandeln mit Methyljodid das Jodmethylat des Methylesters:



Letzteres giebt bei der Hydrirung mit Zinn und Salzsäure, unter gleichzeitiger Verseifung der Methoxylgruppe, ein Gemenge einer Tetrahydro- und einer Hexahydroverbindung:





Die durch erstere Gleichung entstehende Tetrahydroverbindung, in welcher jedoch die Lage der doppelten Bindung unbestimmt geblieben

[1]) Arch. Pharm. 229, 669 (1892); Ber. deutsch. chem. Ges. 25, Ref. 198 (1892).

ist, hat sich als mit Arecaidin identisch erwiesen. Die Hexahydroverbindung, welche die n-Methylnipecotinsäure darstellt, stimmte in ihren Eigenschaften mit dem durch Hydrirung des Arecaidins hervorgehenden Dihydroarecaidin völlig überein. Es bleibt also in Betreff der Constitution des Arecaidins und Arecolins nur noch ein Zweifel hinsichtlich der Aethylenbindung.

b) Die Constitution des Arecains und Guvacins.

(18) Die Structur dieser beiden Basen ist zwar nicht mit derselben Sicherheit festgestellt, wie die der beiden oben behandelten, doch haben die Untersuchungen von Jahns auch darüber einigen Aufschluss geliefert.

Der genannte Forscher charakterisirte zunächst das Guvacin als secundäres Amin, indem er zeigte, dass es eine Nitrosoverbindung, $C_6H_8O_2N.NO$, und ein Acetylderivat, $C_6H_8O_2N.C_2H_3O$, liefert. Als Pyridinverbindung wurde das Guvacin dadurch charakterisirt, dass es bei der Destillation mit Zinkstaub β-Picolin liefert. Ferner läfst es sich durch Einwirkung von Natriummethylat und methylschwefelsaurem Kali methyliren, und zwar entstehen zwei Methylderivate, unter denen das eine die Methylgruppe am Stickstoff enthält, da es beim Kochen mit Jodwasserstoffsäure nicht zerlegt wird. Diese Methylverbindung hat sich mit Arecain identisch gezeigt, und ihre Bildung erfolgt demnach nach der Gleichung:

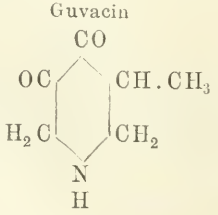
$$\overset{\text{Guvacin}}{C_6H_8O_2:NH} + \begin{matrix}CH_3O\\KO\end{matrix}\Big\}SO_2 + NaOCH_3$$

$$= \overset{\text{Arecain}}{C_6H_8O_2:NCH_3} + \begin{matrix}NaO\\KO\end{matrix}\Big\}SO_2 + CH_3OH.$$

Die andere Methylverbindung ist dann als ein Phenoläther aufzufassen, indem die Methylirung des Guvacins ganz im Sinne derjenigen der Oxypyridine oder Pyridone (Bd. VII, S. 149) verläuft, welche zugleich N- und O-Aether liefern.

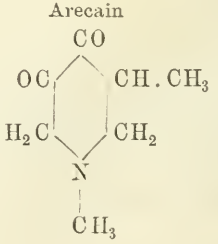
Jahns ist der Ansicht, dass die Constitution des Guvacins und Arecains am besten durch die Formeln

Guvacin

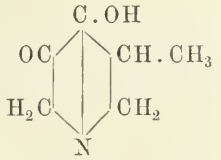


und

Arecain



auszudrücken ist. Der Phenolcharakter des Guvacins lässt sich gut dadurch erklären, dass der Körper auch tautomer nach der Formel



reagirt. Indess muss hervorgehoben werden, dass die Stellung der Sauerstoffatome resp. der Hydroxylgruppe auch eine andere sein kann, als die in den obigen Formeln angenommene.

Arecolin, $C_8H_{13}NO_2$.

(19) Diese Base wird, wie oben (S. 33) angegeben, durch Ausschütteln der wässerigen, mit Salzen gesättigten Lösung mit Aether isolirt und durch Umkrystallisiren des bromwasserstoffsauren Salzes gereinigt. Aus der rein wässerigen Lösung oder aus verdünnten Salzlösungen nimmt sie Aether nicht auf.

Arecolin bildet eine farblose, ölige Flüssigkeit von stark alkalischer Reaction, die in jedem Verhältnisse in Wasser, Alkohol, Aether und Chloroform löslich ist. Der Siedepunkt liegt gegen 220°. Die Base ist im Gegensatz zu den übrigen Arecanussalkaloiden stark giftig.

Die Salze des Arecolins sind leicht löslich, zum Theil zerfliesslich, aber meist krystallisirbar. Sie geben mit Kaliumwismuthjodid einen aus mikroskopischen Krystallen bestehenden granatrothen Niederschlag, dessen Bildung für die Base charakteristisch ist, mit Phosphormolybdänsäure eine weisse Fällung. Kaliumquecksilberjodid fällt aus nicht zu verdünnten Lösungen gelbe, ölige Tropfen, die nach mehreren Tagen krystallinisch erstarren, Pikrinsäure einen harzigen, später in Nadeln übergehenden Niederschlag. Goldchlorid fällt ebenfalls ölige Tropfen, welche nicht erstarren. Platinchlorid, Quecksilberchlorid und Gerbsäure geben keine Fällung.

Das Hydrobromid, $C_8H_{13}NO_2.HBr$, ist unter den einfachen Salzen das am besten krystallisirende. Es bildet aus Alkohol feine Prismen, die wasserfrei und luftbeständig sind und bei 167 bis 168° schmelzen.

Das Platinsalz, $(C_8H_{13}NO_2.HCl)_2PtCl_4$, wird durch Vermischen der Componenten in alkoholischer Lösung in klebrigen Flocken gefällt, die durch freiwilliges Verdunsten der wässerigen Lösung über Schwefelsäure in orangerothe, rhombische Krystalle übergehen, welche bei 176° unter Aufschäumen schmelzen [1]).

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 21, II, 3405 (1888).

Das Jodmethylat, $C_8H_{13}O_2N \cdot CH_3J$, entsteht unter heftiger Reaction beim Zusammenmischen der Componenten. Es bildet aus absolutem Alkohol glänzende Prismen, die bei 173 bis 174° schmelzen. Beim Schmelzen mit Kali wird es in Dimethylamin und eine ungesättigte Säure der Fettreihe gespalten (Willstätter[1]).

Durch Erhitzen mit concentrirter Salzsäure oder Jodwasserstoffsäure, oder durch Einwirkung von Barytwasser und Alkalien wird Arecolin, wie erwähnt, in Arecaïdin und Methylalkohol gespalten. Andererseits lässt es sich künstlich aus Arecaidin in der Weise darstellen, dass man dieses, fein zerrieben, mit Methylalkohol übergiesst, und trockenen Chlorwasserstoff einleitet. In ähnlicher Weise entsteht unter Anwendung von Aethylalkohol

Homarecolin oder der Aethylester des Arecaidins, $C_9H_{15}NO_2$. Es gleicht völlig dem Arecolin und stellt wie dieses eine stark alkalisch reagirende Flüssigkeit dar, welche heftige Giftwirkung zeigt und sich in jedem Verhältnisse mit Wasser, Alkohol und Aether mischt[2]).

Arecaïdin, $C_7H_{11}NO_2 + H_2O$.

(20) Wie schon (S. 34) erwähnt, ist dieses Alkaloid zugleich eine Säure, dessen Methylester mit dem Arecolin identisch ist. Es lässt sich durch Hydrirung des Jodmethylats des Nicotinsäuremethylesters mit Zink und Salzsäure synthetisch darstellen.

Das Arecaidin wird am besten durch kurzes Kochen von Arecolin mit überschüssigem Barytwasser, Ausfällen des Baryts mit Schwefelsäure und Eindampfen der Lösung bereitet. Das erhaltene Product wird aus 60- bis 70 proc. Weingeist umkrystallisirt.

Arecaidin bildet farblose, luftbeständige Krystalle in Form vier- und sechsseitiger, derber Tafeln, die 1 Mol. Wasser enthalten. Es ist in Wasser leicht löslich, beinahe unlöslich in absolutem Alkohol, unlöslich in Aether, Chloroform und Benzol. Die wässerige Lösung reagirt neutral, die concentrirte jedoch schwach sauer. Bei 100° entweicht das Krystallwasser; bei 222 bis 223° schmilzt die Base unter Aufschäumen und verkohlt beim stärkeren Erhitzen. Arecaïdin ist völlig ungiftig, was in Anbetracht der grossen Giftigkeit seiner Ester (s. oben) bemerkenswerth ist.

Das Platinsalz, $(C_7H_{11}NO_2 \cdot HCl)_2PtCl_4$, scheidet sich, auf Zusatz von Platinchlorid zur concentrirten Lösung des salzsauren Salzes, in wasserfreien Octaëdern aus, die bei 208 bis 209° schmelzen.

Das Goldsalz, $(C_7H_{11}NO_2 \cdot HCl)AuCl_3$, bildet, ähnlich dargestellt, vierseitige Prismen, die, aus verdünnter Salzsäure umkrystallisirt, bei 197 bis 198° schmelzen[3]).

---

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 30, I, 729 (1897). — [2]) Ibid. 23, II, 2977 (1890). — [3]) Ibid. 23, II, 2975 (1890).

Arecain, $C_7H_{11}NO_2 + H_2O$.

(21) Diese Base gleicht dem isomeren Arecaïdin sehr und enthält wie dieses 1 Mol. Krystallwasser. Auch die Löslichkeitsverhältnisse sind für beide Körper nahezu dieselben (s. Arecaidin), so dass es nicht möglich ist, dieselben durch Umkrystallisiren von einander zu trennen. Nur der Umstand, dass Arecaidin in kleiner Menge in der Drogue vorkommt, ermöglicht die Reindarstellung des Arecaïns. Man erhält es durch wiederholtes Umkrystallisiren aus 60 proc. Alkohol in farblosen, luftbeständigen Krystallen, die bei 100° krystallwasserfrei werden und bei 213° unter Aufschäumen schmelzen. Die wässerige Lösung reagirt neutral und besitzt einen wenig hervortretenden, schwach salzigen Geschmack.

Kaliumwismuthjodid erzeugt in der mit Schwefelsäure angesäuerten Lösung eine amorphe, rothe Fällung, die bald krystallinisch wird. Kaliumquecksilberjodid fällt die neutrale Lösung der Base nicht, beim Ansäuern krystallisirt das Doppelsalz in gelben Nadeln aus. Jodkalium erzeugt, nach Ansäuern der neutralen Lösung, dunkel gefärbte Nadeln. Phosphormolybdänsäure sowie Gerbsäure geben eine geringe Trübung, Pikrinsäure erzeugt keine Fällung, Gold- und Platinchlorid scheiden aus der nicht zu verdünnten Lösung krystallinische Niederschläge ab.

Mit Säuren verbindet sich Arecain zu sauer reagirenden, krystallisirbaren Salzen, die in Wasser leicht, in Alkohol weniger löslich sind.

Das Goldsalz, $(C_7H_{11}NO_2 . HCl)AuCl_3$, bildet Prismen, die, aus sehr verdünnter, heisser Salzsäure krystallisirt, bei 186 bis 187° schmelzen.

Das Platinsalz, $(C_7H_{11}NO_2 . HCl)_2PtCl_4$, krystallisirt in orangegelben, bei 213 bis 214° schmelzenden Octaëdern [1]).

Die Base kann durch Einwirkung von Natriummethylat und methylschwefelsaurem Kali auf Guvacin künstlich dargestellt werden; zugleich entsteht eine isomere Verbindung (vergl. S. 36).

Guvacin, $C_6H_9NO_2$.

Dieses vierte Alkaloid der Arecanuss kommt nach Jahns [2]) in einigen Handelssorten vor, worin es das Arecain zu vertreten scheint. Es ist in Wasser und verdünntem Weingeist etwas schwerer löslich als Arecain und Arecaidin, und scheidet sich daher aus dem Gemenge zuerst ab.

Guvacin bildet meist kleine, glänzende Krystalle, die in Wasser und verdünntem Alkohol ziemlich leicht löslich sind. Die Lösungen

---

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 21, II, 3407 (1888). — [2]) Ibid. 24, II, 2615 (1891).

reagiren neutral. In den übrigen Solventien ist es unlöslich. Es färbt sich beim Erhitzen gegen 265° dunkel und schmilzt bei 271 bis 272° unter Zersetzung.

Mit Säuren bildet Guvacin schön krystallisirende Salze, welche saure Reaction zeigen und in Wasser leicht, in Alkohol schwer löslich sind.

Salzsaures Guvacin, $C_6H_9NO_2 . HCl$, bildet breite, flache Prismen, die in Salzsäure schwer löslich sind. Das Sulfat krystallisirt in zarten, silberglänzenden Blättchen, das Nitrat in glänzenden Prismen.

Das Platinsalz, $(C_6H_9NO_2 . HCl)_2PtCl_4 + 4H_2O$, scheidet sich aus Wasser in über einander geschobenen, sechsseitigen Tafeln aus, welche sich bei 210° dunkel färben und einige Grade höher unter Aufschäumen und Zersetzung schmelzen.

Das Goldsalz, $(C_6H_9NO_2 . HCl)AuCl_3$, bildet aus sehr verdünnter Salzsäure breite, flache Prismen, welche unscharf bei 194 bis 195° schmelzen.

4. Die Coniumalkaloide.

(22) Nach den neueren Untersuchungen enthält der Fleckschierling (*Conium maculatum*) als wesentlichen giftigen Bestandtheil d-Coniin, $C_8H_{17}N$, und nebenbei die verwandten Basen n-Methylconiin, $C_9H_{19}N$, Conydrin, $C_8H_{17}ON$, Pseudoconydrin, $C_8H_{17}ON$, und γ-Coniceïn, $C_8H_{15}N$. Diese Basen haben sich sämmtlich als Derivate des Pyridins resp. Piperidins erwiesen und sind demnach schon in Bd. VII ausführlich erörtert worden.

Coniin, $C_8H_{17}N$.

a) Constitution der Base.

Diesem im Jahre 1827 von Giesecke[1]) entdeckten Alkaloid wurde von Liebig[2]) zunächst die Formel $C_6H_{14}NO$ zugeschrieben. Gerhardt[3]) hat dagegen festgestellt, dass es sauerstofffrei ist, und fand zuerst die Zusammensetzung $C_8H_{17}N$, später $C_8H_{15}N$; die letztere wurde auch von anderen Chemikern[4]) beobachtet, was wohl auf einer Beimengung von γ-Coniceïn beruht, wovon Wolffenstein[5]) 70 Proc. und darüber in der käuflichen Base nachwies. Erst Hofmann stellte im Jahre 1881 die richtige Zusammensetzung des Coniins, $C_8H_{17}N$, fest. Seinen Untersuchungen[6]) verdanken wir auch die Kenntniss der Constitution der Base.

Beim Erhitzen des salzsauren Salzes des Coniins mit Zinkstaub ensteht nämlich nach der Gleichung:

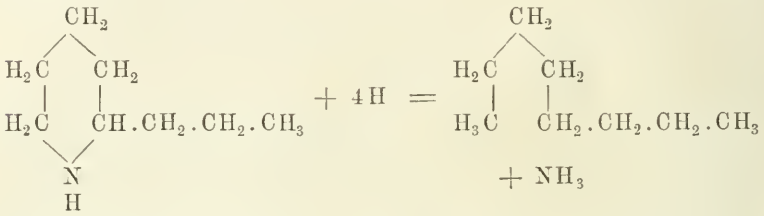
$$C_8H_{17}N = C_8H_{11}N + 3H_2$$

eine neue Base, das Conyrin, die durch Oxydation in Picolinsäure oder α-Pyridincarbonsäure übergeht. Demnach ist Conyrin eine Pyridinverbindung mit einer aus drei Kohlenstoffatomen bestehenden Seiten-

---

[1]) Arch. Pharm. [1] **20**, 111 (1827). — [2]) Magazin f. Pharm. **36**, 159. — [3]) Précis de chim. organ. I, 128; II, 66. — [4]) v. Planta u. Kekulé, Ann. Chem. Pharm. **89**, 129 (1854). — [5]) Ber. deutsch. chem. Ges. **27**, II, 2615 (1894). — [6]) Ibid. **14**, I, 705 (1881); **15**, II, 2313 (1882); **16**, I, 558, 590 (1883); **17**, I, 825 (1884); **18**, I, 5, 109 (1885).

kette. Da sie alle Eigenschaften einer Pyridinbase zeigte, war sie entweder als Propyl- oder Isopropylpyridin aufzufassen. Nun hatte Ladenburg[1]) fast gleichzeitig das Isopropylpyridin dargestellt. Ein Vergleich zeigte, dass Conyrin mit diesem nicht identisch war. Folglich war Conyrin ziemlich sicher Normalpropylpyridin, was durch den Umstand, dass Coniin, mit concentrirter Jodwasserstoffsäure erhitzt, normales Octan liefert:



bestätigt wurde. Coniin wäre demnach als Hexahydropropylpyridin aufzufassen. Es gelang auch Hofmann[2]), Conyrin durch Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure auf 280 bis 300° in eine Base von der Zusammensetzung des Coniins zurück zu verwandeln, welche alle Eigenschaften des natürlichen Alkaloids bis auf die optische Activität zeigte.

Im Jahre 1886 gelang schliesslich Ladenburg[3]) die Spaltung des inactiven, synthetischen Propylpiperidins vermittelst des sauren, l-weinsauren Salzes und damit die völlige Synthese des Coniins. Hierdurch war der endgültige Beweis für die Constitution dieses Alkaloids geliefert.

b) Darstellung und Eigenschaften des Coniins.

(23) Der Schierling enthält die Base in allen Theilen, vornehmlich aber in den Früchten, vor der völligen Reife.

Um sie abzuscheiden, werden die Samen zerquetscht, durch Zusatz von Kali oder Soda die wahrscheinlich an Aepfelsäure gebundene Base frei gemacht und mit Wasserdampf abdestillirt. Um sie von Ammoniak zu trennen, wird das Destillat mit Salzsäure oder Schwefelsäure angesäuert, die Lösung zur Trockne verdampft, und die Salze der organischen Basen mit Alkohol oder Aether dem Rückstande entzogen. Die Salze werden mit Kali zerlegt, und die Basen durch Ausschütteln mit Aether aufgenommen. Schliesslich wird die Rohbase durch Destillation im Wasserstoffstrome fractionirt.

Um reines d-Coniin zu gewinnen, fügt man nach Wolffenstein (l. c.) 135,5 g des käuflichen Productes zu einer Lösung von d-Weinsäure (160 g) in Wasser (450 g) unter Kühlung, und führt in diese Lösung einen Krystallsplitter von d-Coniinbitartrat ein. In Präparaten,

---

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. **17**, I, 772, 1121; II, 1676 (1884); **18**, I, 1587 (1885). — [2]) Ibid. **17**, I, 831 (1884). — [3]) Ibid. **19**, II, 2582 (1886); vergl. ibid. **22**, I, 1403 (1889).

die an Coniceïn reicher sind, trennt man die Basen mittelst der salzsauren Salze. Das Hydrochlorid des Coniins ist nämlich in Aceton schwer löslich, während das Salz des γ-Coniceïns in Lösung bleibt.

d-Coniin ist in reinem Zustande eine farblose, fast geruchlose Flüssigkeit, die bei 165,7 bis 165,9° siedet. Das specifische Gewicht beträgt bei 19° 0,8438, die specifische Drehung $[\alpha]_D^{19^0} = +15{,}7^0$. In der Kälte erstarrt die Base zu einer bei -2^0 sich verflüssigenden Krystallmasse. Sie ist in Wasser nur wenig (1 : 90) löslich; ihre kaltgesättigte Lösung trübt sich beim Erwärmen. Dagegen löst Coniin bis zu 25 Proc. Wasser. Es reagirt alkalisch, ist sehr giftig und oxydirt sich an der Luft unter Braunfärbung.

Das Alkaloid giebt keine für forensische Zwecke genügend scharfe und namentlich von Nicotin sicher zu unterscheidende Reactionen. Man ist deshalb meistens auf die Beobachtung der gesammten Eigenschaften der Base angewiesen. Durch concentrirte Schwefelsäure wird sie anfangs blutroth, dann grün gefärbt. Von dem sehr ähnlichen Nicotin unterscheidet sie sich darin, dass ihre verdünnte Lösung durch wässeriges Platinchlorid nicht gefällt wird. Auch ist der mit Kaliumcadmiumjodid entstehende Niederschlag nicht krystallinisch, sondern amorph.

Die Salze des Coniins sind in Wasser leicht, in Alkohol oder Aetheralkohol mässig, in reinem Aether nicht löslich. Die wässerigen Lösungen können nur im Vacuum ohne Zersetzung eingedampft werden.

Das Hydrochlorid, $C_8H_{17}N.HCl$, wird aus der wässerigen Lösung in grossen, rhombischen Krystallen erhalten, die luftbeständig sind und bei 220° schmelzen.

Das Platindoppelsalz, $(C_8H_{17}N.HCl)_2PtCl_4 + H_2O$, scheidet sich beim Ausfällen concentrirter Lösungen zunächst ölig aus, geht aber sogleich in schöne, orangegelbe Krystalle über, die wasserhaltig bei 78°, wasserfrei bei 175° schmelzen und aus heissem Alkohol in tiefrothen, vierseitigen Säulen krystallisiren.

Das Goldsalz, $(C_8H_{17}N.HCl)AuCl_3$, fällt zuerst als Oel aus, das erst nach einigen Tagen zu Krystallen erstarrt, welche bei 77° schmelzen.

Das Pikrat, $C_8H_{17}N.C_6H_2(NO_2)_3OH$, bildet kleine, gelbe, bei 75° schmelzende Prismen.

d-Coniin-d-bitartrat, $C_8H_{17}N.C_4H_6O_6 + 2H_2O$, scheidet sich beim Verdampfen der wässerigen Lösung in grossen, rhombischen Krystallen aus, die bei 54° schmelzen.

Betreffs l-Coniin und i-Coniin, welche mit der natürlichen Base optisch isomer sind, wird auf Bd. VII, S. 344 u. 348 verwiesen; ebendaselbst sind die Abbaureactionen des Coniins ausführlich beschrieben.

Nachzutragen ist an dieser Stelle, dass nach Untersuchungen von Melzer [1]) die Auflösung des Coniins in Schwefelkohlenstoff kein ein-

[1]) Chem. Centralbl. 1899, I, 430.

facher, mechanischer Process ist, sondern dass hier die secundäre Natur der Base durch eine chemische Umsetzung zur Geltung kommt, und zwar nach der Gleichung:

$$2\,C_8H_{16}NH + CS_2 = C_8H_{16}N.CS.SH.C_8H_{16}NH.$$

Das conylthiocarbaminsaure Coniin, welche Verbindung am besten durch allmähliches Mischen der ätherischen Lösungen der Componenten unter Schütteln dargestellt wird, krystallisirt aus Petroleumäther in sehr leicht löslichen Nadeln, die bei 71 bis 72° schmelzen. Die entsprechende Thiocarbaminsäure lässt sich nicht darstellen.

c) Derivate des d-Coniins.

(24) Unter diesen wird hier nun das natürlich vorkommende

n-Methylconiin, $C_5H_9(C_3H_7)N.CH_3$, von neuem behandelt. Es wurde im Jahre 1854 von Planta und Kekulé [1]) im Schierling entdeckt, wo es in kleiner Menge vorkommt. Nach Wolffenstein [2]) bleibt es als weinsaures Salz in der nach Abscheidung des reinen Coniins vermittelst des sauren weinsauren Salzes abfallenden Mutterlauge. Synthetisch stellte es Passon [3]) durch Erhitzen von Coniin mit methylschwefelsaurem Kali dar, wobei es in geringer Ausbeute erhalten wird.

n-Methylconiin ist ölig. Sein Geruch erinnert an Coniin, ist aber mehr aminartig. Es siedet bei 173 bis 174° und zeigt bei 24,3° das specifische Gewicht 0,8318 und die specifische Drehung $[\alpha]_D^{24,3} = +81{,}33°$. In der physiologischen Wirkung ähnelt es dem Coniin.

Das salzsaure Salz, $C_9H_{19}N.HCl$, bleibt beim Abdampfen der Base mit Salzsäure als weisse, bei 188 bis 189° schmelzende Masse zurück.

Das Goldsalz, $(C_9H_{19}N.HCl)AuCl_3$, fällt zuerst als Oel aus, setzt sich aber bald in feinen, krystallinischen, gelben Körnern ab. Auch beim Umkrystallisiren aus heissem Wasser, worin es sehr schwer löslich ist, scheidet es sich zuerst als Oel ab, welches sich bald in lange, feine Nadeln verwandelt.

Das Platinsalz, $(C_9H_{19}N.HCl)_2PtCl_4$, ist dagegen leicht löslich, mit Ausnahme in Aether-Alkohol. Es schmilzt bei 158 bis 160° (Passon).

Conydrin und Pseudoconydrin, $C_8H_{17}ON$.

(25) Conydrin wurde im Jahre 1856 von Wertheim [4]) im Schierling entdeckt. Es ist fest, krystallisirt in Blättchen, die alkalisch

[1]) Ann. Chem. Pharm. 89, 150 (1854). — [2]) Ber. deutsch. chem. Ges. 27, II, 2614 (1894). — [3]) Ber. deutsch. chem. Ges. 24, I, 1678 (1891); vergl. auch Wolffenstein, l. c. — [4]) Ann. Chem. Pharm. 100, 329 (1856); 123, 157 (1862); 130, 269 (1864).

reagiren, bei 120,6° schmelzen und bei 226° ohne Zersetzung sieden. Sein Geruch ist coniinartig. Die Base ist optisch activ, rechtsdrehend und wirkt stark giftig.

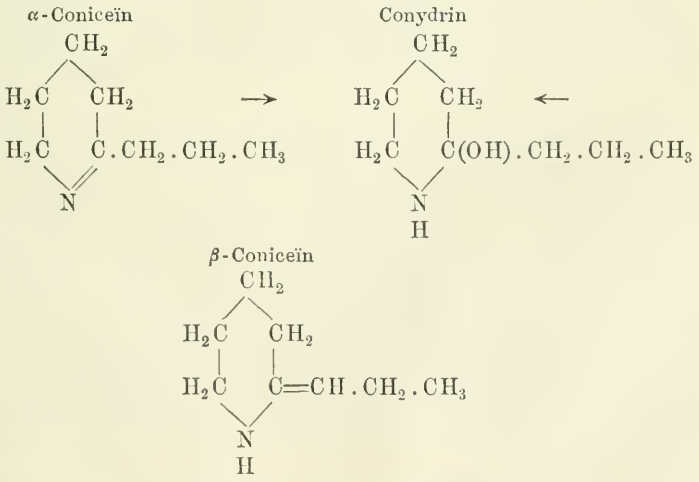
Das Goldsalz, $(C_8H_{17}NO \cdot HCl)AuCl_3$, krystallisirt in rhombischen, bei 133 bis 134° schmelzenden Prismen. Es entsteht auch durch eine moleculare Umwandlung des entsprechenden Salzes des Pseudoconydrins (s. unten).

Die Benzoylverbindung, $C_8H_{16}ON \cdot CO \cdot C_6H_5$, bildet Krystalle, welche bei 132° schmelzen.

(26) Schon Wertheim hatte gefunden, dass sich Conydrin unter der Einwirkung von Phosphorpentoxyd zersetzt und zwar glaubte er, dass das gebildete Product Coniin sei, dem damals die Formel $C_8H_{15}N$ zugeschrieben wurde:

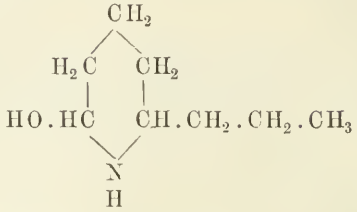
$$C_8H_{17}NO = H_2O + C_8H_{15}N.$$

A. W. Hofmann[1]) hat später diese Wasserabspaltung, welche besser unter Einwirkung concentrirter Salzsäure bei 220° stattfindet, genauer untersucht und gefunden, dass das Product in der That die Formel $C_8H_{15}N$ besitzt. Es stellt aber ein Gemenge von zwei Tetrahydro-α-propylpyridinen oder Coniceïnen, nämlich α- und β-Coniceïn, dar. Diese Reaction kennzeichnet Conydrin als einen Alkohol, und zwar als ein Oxyderivat des Coniins, da die beiden Coniceïne durch Hydrirung in Coniin überführbar sind. Da sich das α-Coniceïn als tertiäre, das β-Coniceïn als secundäre Base erwiesen hat, während Conydrin selbst ein secundäres Amin ist, so leitet Hofmann aus der Bildung jener Basen folgende Structur für letzteres ab:



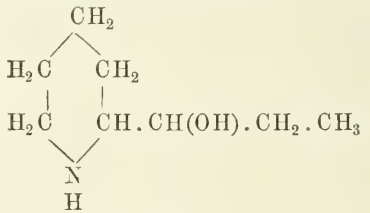
[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 15, II, 2315 (1882); 18, I, 5 (1885).

Ausserdem zieht er auch die Formel des zweiten α-Oxy-α-propylpiperidins in Betracht:



Lellmann [1]) wies später nach, dass sich bei der Wasserabspaltung aus Conydrin noch eine dritte Base bildet, nämlich das optisch active ε-Coniceïn. Diese Thatsache spricht gegen die letztere Formel für die Oxybase, welche nur die Bildung zweier Coniceïne voraussehen liesse. Der Umstand, dass ε-Coniceïn optisch activ ist, macht auch die erstgenannte Hofmann'sche Formel hinfällig, welche zwar die Bildung von drei Coniceïnen zulässt, die indess sämmtlich inactiv sein müssten.

Nach den neueren Untersuchungen über Pseudoconydrin (s. unten) kommt für das Conydrin noch die Formel:



in Betracht. Zur endgültigen Feststellung der Constitution der Base ist eine nochmalige eingehende Untersuchung derselben und besonders der fünf Coniceïne (Bd. VII, S. 292) unbedingt nöthig. Vielleicht wird sich das ε-Coniceïn als die optisch active Componente des α-Coniceïns herausstellen.

(27) Pseudoconydrin, $C_8H_{17}NO$, nennt man ein ebenfalls im Schierling vorkommendes Alkaloid, welches 1891 in der Fabrik von E. Merck in Darmstadt entdeckt und von Ladenburg und Adam [2]) untersucht wurde. Es stellt nadelförmige Krystalle dar, welche, durch Destillation und Sublimiren gereinigt, bei 101 bis 102° schmelzen. Es siedet bei 229 bis 231° (uncorr.) und ist eine starke Base, die alkalisch reagirt und leicht lösliche Salze liefert. Es ist optisch activ und zeigt in 8 proc. Lösung ein specifisches Drehungsvermögen von $[\alpha]_D = +4{,}30°$.

Das Hydrochlorid, $C_8H_{17}NO.HCl$, bildet farblose, etwas hygroskopische Krystalle, die in Wasser und Alkohol sehr leicht und auch in Aether löslich sind.

---

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 23, II, 2141 (1890). — [2]) Ibid. 24, I, 1671 (1891).

Das Hydrobromid, $C_8H_{17}NO.HBr$, krystallisirt in luftbeständigen Tafeln.

Das Goldsalz, $(C_8H_{17}NO \cdot HCl)AuCl_3$, bildet beim Verdunsten im Exsiccator gelbe, prismatische Krystalle, welche unter heissem Wasser schmelzen und sich dann lösen, um sich beim Abkühlen wieder abzuscheiden. Es schmilzt bei 133 bis 134°. Es hat sich mit dem Goldsalz des Conydrins identisch erwiesen [1]).

Die secundäre Natur des Pseudoconydrins geht aus der Bildung eines öligen Nitrosamins hervor. Als Alkohol wurde der Körper dadurch charakterisirt, dass er, mit rauchender Jodwasserstoffsäure und Phosphor auf 150° erhitzt, eine krystallisirte Verbindung, $C_8H_{17}NJ_2$, liefert, die allem Anschein nach das jodwasserstoffsaure Salz des dem Alkohol entsprechenden Jodids, $C_8H_{16}JN.HJ$, darstellt.

Nach einer Arbeit von Engler und Kronstein [2]) ist Pseudoconydrin dimorph. Schon beim Umkrystallisiren aus Ligroin, Essigäther, Benzol, Toluol und Chloroform verwandelt es sich in dünne, durchsichtige Blätter, die unscharf bei 52 bis 69° schmelzen. Beim Liegen bildet sich aus letzterer b-Modification wieder obige, höher schmelzende a-Modification.

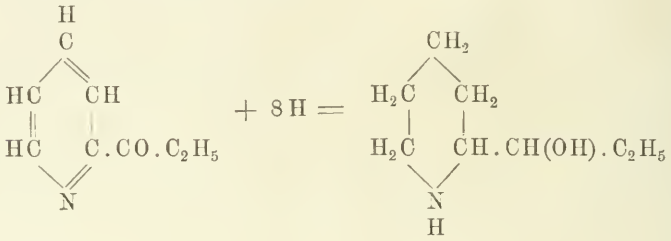
Die Existenz dieser beiden Formen liesse sich unter Beachtung des Umstandes, dass die Formel des Pseudoconydrins zwei asymmetrische Kohlenstoffatome enthält, erklären. Complicirter wird indess die Sachlage durch die schon oben angeführte Beobachtung von Engler und Bauer (l. c.), dass man bei der Darstellung des Goldsalzes des Pseudoconydrins die entsprechende Verbindung des Conydrins erhält. Auffallend ist ferner die Angabe von Lehmann [3]), dass die a-Modification des Pseudoconydrins nach längerem Kochen mit Ligroin neben b-Pseudoconydrin auch das isomere Conydrin abscheidet. Ebenso erhält man durch Kochen von b-Pseudoconydrin mit Ligroin neben a-Pseudoconydrin auch Conydrin. Dagegen gelingt es nicht, Conydrin in eine der beiden Modificationen des Pseudoconydrins überzuführen.

Man könnte hiernach annehmen, dass Conydrin und Pseudoconydrin structurisomer seien, und dass von Anfang an dem Conydrin a- oder b-Pseudoconydrin beigemengt ist resp. damit zusammenkrystallisirt; in Anbetracht des gemeinsamen Vorkommens scheint dies nicht unmöglich zu sein. Man könnte indessen auch annehmen, dass die beiden Alkaloide stereomer seien, wie z. B. die beiden aus d-Campher erhältlichen Borneole resp. die aus l-Menthol darstellbaren beiden Menthone. Entweder die a- oder b-Modification des Pseudoconydrins würde dann die labilere stereoisomere Form darstellen und in die stabilere Form, Conydrin, überführbar sein. Eine der beiden Pseudoconydrinmodificationen würde in diesem Falle eine zusammen krystallisirende Mischung

[1]) Engler und Bauer, ibid. 27, II, 1777 (1894). — [2]) Ibid. 27, II, 1779 (1894). — [3]) Ber. deutsch. chem. Ges. 27, II, 1781 (1894).

von Conydrin und Pseudoconydrin darstellen. Um den Sachverhalt zu entscheiden, müsste festgestellt werden, ob diese beiden Modificationen vollständig in Conydrin überführbar sind, sowie, ob Pseudoconydrin durch Wasserabspaltung in die aus Conydrin entstehenden Coniceïne verwandelt werden könnte.

Als inactives Pseudoconydrin betrachten Engler und Bauer[1]), ohne jedoch dafür völlig beweisende Gründe zu geben, das Aethylpiperylalkin, welches durch Hydrirung von α-Aethylpyridylketon mit Natrium und Alkohol entsteht:



γ-Coniceïn, $C_8H_{15}N$.

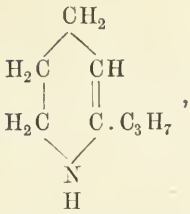
(28) Dieses Alkaloid wurde von Wolffenstein[2]) im rohen, käuflichen Coniin aus Schierling aufgefunden, worin es bisweilen in bedeutender Menge, bis über 70 Proc., vorkommt. Um es von Coniin abzuscheiden, benutzt der genannte Forscher die verschiedene Löslichkeit der salzsauren Salze in Aceton. Man vermischt die bei 165 bis 170° siedende Fraction der Rohbase (33,5 Thle.) mit Aceton, versetzt mit 25 proc. Salzsäure (40 Thle.) und engt im Wasserbade ein. Die zuerst abgeschiedenen Krystalle, welche aus salzsaurem Coniin bestehen und aus Aceton und wenig Alkohol umkrystallisirt bei 218° schmelzen, werden beseitigt und aus dem zurückbleibenden, leicht löslichen und hygroskopischen Salz des Coniceïns die Base abgeschieden. Sie zeigt dann nur noch eine ganz unbedeutende Rechtsdrehung, ist aber im ganz reinen Zustande inactiv.

Hofmann[3]) hatte das γ-Coniceïn schon früher auf künstlichem Wege, durch Einwirkung von Alkalien, aus Bromconiin dargestellt, wobei es neben α-Coniceïn entsteht. Später erhielt es Lellmann[4]) beim Behandeln des aus Coniin mit Chlorkalk dargestellten n-Chlorconiins mit alkoholischem Kali. Nascirender Wasserstoff führt es wieder in Coniin über.

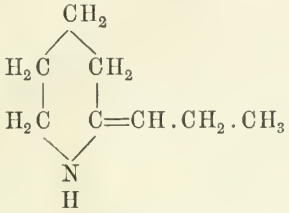
Nach Lellmann und Wolffenstein besitzt γ-Coniceïn, welches eine Nitrosoverbindung bildet und demnach ein secundäres Amin darstellt, die Constitution:

---

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 27, II, 1778 (1894). — [2]) Ibid. 28, I, 302 (1895). — [3]) Ibid. 18, I, 111 (1885). — [4]) Ibid. 22, I, 1001 (1889).



welche seine optische Inactivität, obwohl es aus activem Coniin erhältlich ist, erklären würde. Zu bemerken ist indess, dass die Formel



diese Eigenschaft ebenso gut erklärt. Zwischen diesen Formeln können nur weitere Untersuchungen Entscheidung bringen.

γ-Coniceïn ist eine bei 171 bis 172° unter 746 mm Druck siedende farblose Flüssigkeit, die sich beim Aufbewahren dunkel färbt und nicht zum Erstarren gebracht werden kann. Es ist in Wasser kaum löslich; die wässerige Lösung reagirt stark alkalisch. Das specifische Gewicht beträgt bei 22,5° 0,8825. Seine Giftwirkung übertrifft bei Weitem die des Coniins und ist etwa 18 mal stärker.

Das salzsaure Salz, $C_8H_{15}N.HCl$, wird am besten durch Einleiten von Chlorwasserstoff in die ätherische Lösung der Base dargestellt. Es schmilzt bei 143° und ist zerfliesslich. Wird es an der Luft geschmolzen, oder dampft man seine Lösung im Wasserbade ein, so tritt eine grüne Färbung auf.

Das Hydrobromid schmilzt bei 139°, das Hydrojodid, welches in Aceton sehr leicht löslich ist, bei 102°.

Das Pikrat, $C_8H_{15}N.C_6H_2(NO_2)_3OH$, fällt zuerst ölig aus und schmilzt bei 62°.

Das Golddoppelsalz, $(C_8H_{15}N.HCl)AuCl_3$, wird auch zuerst ölig abgeschieden, krystallisirt aber bald und zeigt den Schmelzpunkt 69 bis 70°.

Das Zinndoppelsalz, $(C_8H_{15}N.HCl)_2SnCl_4$, welches beim Eindampfen des Hydrochlorids mit $^1/_2$ Mol. Zinnchlorid entsteht, krystallisirt in schönen, breiten Blättern mit sägeförmigen Rändern. Es ist in warmem Wasser leicht löslich und schmilzt unter vorheriger Schwärzung bei ca. 215°.

---

5. Piperin, $C_{17}H_{19}NO_3$.

(29) Dieses Alkaloid wurde 1819 von Oersted[1]) aus den Früchten von *Piper nigrum*, dem schwarzen Pfeffer, isolirt. Später wurde es auch in anderen Gattungen der Familie *Piperaceae* aufgefunden, wie im langen Pfeffer, den unreifen Fruchtkolben von *Piper longum*, in *Chavica officinarum* und *Ch. Roxburghii* und in dem afrikanischen schwarzen Pfeffer (von *Cubeba Clusii*). Die empirische Formel des Piperins wurde von Regnault festgestellt.

a) Constitution des Piperins.

Durch die Arbeiten von Babo und Keller[2]), welche die Einwirkung von alkoholischem Kali auf Piperin untersuchten, wurde zum ersten Male (1857) festgestellt, dass das Alkaloid einer hydrolytischen Spaltung anheim fällt, unter Bildung der beiden folgenden Componenten:

Piperin — Piperidin — Piperinsäure

$$C_{17}H_{19}NO_3 + H_2O = C_5H_{11}N + C_{12}H_{10}O_4.$$

Der basische Bestandtheil, Piperidin, war schon früher mehrfach, und zwar zuerst im Jahre 1845 von Werthheim und Rochleder[3]), beobachtet worden. Hierüber, sowie in Bezug auf die Aufklärung der Constitution des Piperidins wird auf die früher, Bd. VII, S. 301, gegebene Darlegung verwiesen, wo auch das Piperidin, seine Derivate und Umwandlungen, ausführlich beschrieben worden sind.

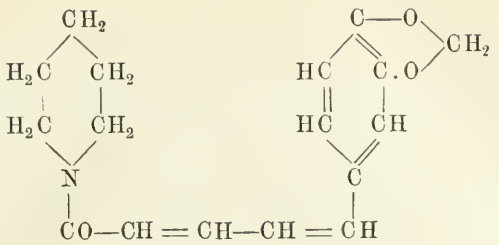
Aus den Bruchstücken der hydrolytischen Spaltung gelang es 1882 Rügheimer[4]), das Alkaloid wieder aufzubauen, nämlich durch Erhitzen gleicher Molecule Piperidin und Piperinsäurechlorid in benzolischer Lösung:

$$C_5H_{10}NH + Cl.CO.C_{11}H_9O_2 = HCl + C_5H_{10}N.CO.C_{11}H_9O_2.$$

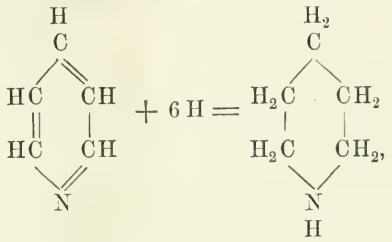
Nachdem die Constitution der Piperinsäure durch die Arbeiten von Fittig und seiner Schüler[5]) klargelegt worden war, ergab sich für Piperin die Structur:

---

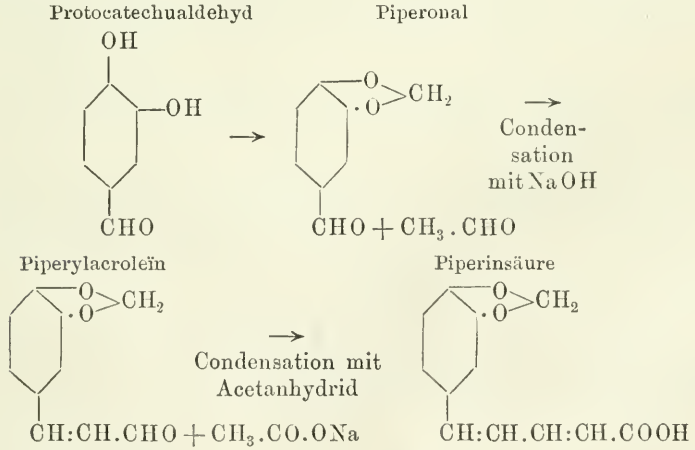
[1]) Schweigger's Journ. f. Chem. Phys. **29**, 80. — [2]) Journ. f. prakt. Chem. **72**, 53 (1857). — [3]) Ann. Chem. Pharm. **54**, 255 (1845); **70**, 58 (1849). — [4]) Ber. deutsch. chem. Ges. **15** I, 1390 (1882). — [5]) Ann. Chem. Pharm. **152**, 35, 56 (1869); **159**, 129 (1871); **168**, 93 (1873); **216**, 171 (1883); **227**, 31 (1885).



Später ist Piperin in die Reihe derjenigen Alkaloide getreten, deren totale Synthese bewirkt worden ist. Erstens haben nämlich Koenigs[1]), durch Einwirkung von Zinn und Salzsäure (1881), und Ladenburg[2]), durch Einwirkung von Natrium und Alkohol auf Pyridin (1884), die Synthese des Piperidins ausgeführt:



zweitens gelang es 1894 Ladenburg und Scholz[3]), die Piperinsäure aufzubauen, und zwar mittelst Piperonal, welches seinerseits synthetisch aus Protocatechualdehyd, Methylenjodid und Alkali erhalten wird:



[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. **14** II, 1856 (1881). — [2]) Ibid. **17** I, 156 und 388 (1884); Ladenburg und Roth, ibid. **17** I, 513 (1884); Ann. Chem. Pharm. **247**, 52 (1888). — [3]) Ber. deutsch. chem. Ges. **27** III, 2958 (1894).

b) Darstellung und Eigenschaften.

(30) Das Piperin wird zweckmässig in folgender Weise isolirt[1]). Das mit seinem doppelten Gewichte gewöhnlichen Kalkes vermischte Pfefferpulver (am besten eignet sich hierzu weisser Pfeffer) wird mit wenig Wasser zum homogenen Brei angerührt, und die Masse während 15 Minuten zum Sieden erhitzt. Die im Wasserbade sorgfältig getrocknete und nochmals pulverisirte Masse wird mit Aether extrahirt, und die Lösung, nach Entfernen der Hauptmenge des Lösungsmittels, der freiwilligen Verdunstung überlassen. Hierbei scheidet sich Piperin in Form dicker, gelb gefärbter Prismen aus, die durch Umkrystallisiren aus siedendem Alkohol vom Harze völlig befreit werden können.

Piperin krystallisirt in grossen, monoklinen Säulen, die bei 128 bis 129,5° schmelzen[2]). Es ist nur schwach basisch, reagirt nicht alkalisch und löst sich in verdünnten Säuren ohne Salzbildung, weshalb es sich aus sauren Lösungen mit Petroläther ausschütteln lässt. Die mit concentrirten Säuren gebildeten Salze werden von Wasser völlig dissociirt. Die alkoholische Lösung der Base schmeckt schwach pfefferartig. In Wasser ist sie kaum, in Alkohol, Aether und den anderen gewöhnlichen Solventien leicht löslich.

Concentrirte Schwefelsäure erzeugt mit der Base eine blutrothe, bei Wasserzusatz verschwindende Färbung (empfindliche Reaction). Mit concentrirter Salpetersäure entsteht eine harzige Masse, die von Kalilauge blutroth gefärbt wird.

Das Platinsalz, welches die auffallende Zusammensetzung $(C_{17}H_{19}NO_3)_4 . 2HCl . PtCl_4$ hat, krystallisirt aus der salzsäurehaltigen, alkoholischen Lösung in grossen, gelbrothen, monoklinen Krystallen, die in Alkohol unzersetzt löslich sind und etwas über 100° schmelzen.

Das Quecksilberdoppelsalz, $(C_{17}H_{19}NO_3)_2HCl . HgCl_2$, stellt gelbe, in Wasser unlösliche, in heissem Alkohol leicht lösliche trikline Krystalle dar.

Das Piperintrijodid, $(C_{17}H_{19}NO_3)_2HJ . J_2$, fällt, auf Zusatz von Jod-Jodkalium zu der salzsauren, alkoholischen Lösung der Base, in stahlblauen, metallglänzenden Nadeln des rhombischen Systems nieder, die ziemlich leicht in Weingeist, leicht in Schwefelkohlenstoff und sehr leicht in Chloroform löslich sind[3]).

---

[1]) Cazeneuve und Caillot, Bull. soc. chim. [2] **27**, 290 (1877); Jahresb. Chem. **1877**, 891. — [2]) Rügheimer, ibid. **15** I, 1391 (1882). — [3]) Jörgensen, Journ. prakt. Chem. [2] **3**, 329 (1871).

6. Chrysanthemin, $C_{14}H_{28}N_2O_3$.

(31) Diese Base wurde 1890 von F. Marino-Zuco[1]) aufgefunden, und zwar im *Chrysanthemum cinerariefolium*, einer hauptsächlich im Balkan cultivirten Composite, deren in den Handel gebrachte Blüthenköpfe das sogenannte persische Insectenpulver darstellen. Es gelang Marino-Zuco durch eine Reihe weiterer Arbeiten[2]), die Zusammensetzung und die Constitution des Chrysanthemins zu ermitteln; nach ihm ist es ein Derivat des Piperidins.

Zur Isolirung der Base werden die Blüthen wiederholt mit Wasser ausgekocht, die wässerigen Auszüge eingeengt und mit Bleizucker gefällt. Das Filtrat wird mit Natriumhydrat neutralisirt und mit Bleiessig gefällt, zuletzt unter Zusatz von etwas Natriumhydrat. Nach Filtriren fällt man aus dem Filtrate das Blei mit Schwefelwasserstoff aus, dunstet ein und kocht den Rückstand anhaltend mit Schwefelsäure (1 : 5) aus. Die filtrirte Lösung wird jetzt mit Jodwismuthjodkalium ausgefällt und der gereinigte Niederschlag mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Das farblose Filtrat wird mit Silberoxyd versetzt, um die Base abzuscheiden. Nach Filtriren des Jodsilbers dampft man die stark alkalische Flüssigkeit erst auf dem Wasserbade, dann im Vacuum ein, wobei die ganze Masse zu seidenglänzenden, farblosen, zerfliesslichen Krystallen erstarrt.

Das freie Chrysanthemin ist in Alkohol sehr leicht, in Wasser leicht mit alkalischer Reaction löslich, dagegen unlöslich in Aether, Chloroform und Benzol. Es besitzt schwachen Trimethylamingeruch und ist in mässigen Dosen nicht giftig. Von Jodwismuthkalium wird die Base pomeranzengelb, von Jodkaliumquecksilbergelblich weiss gefällt. Dagegen geben Platinchlorid, Pikrinsäure, Gerbsäure und Phosphorwolframsäure keinen Niederschlag. Chrysanthemin ist eine zweisäurige Base, deren Salze in Wasser leicht löslich sind.

Das Goldsalz, $C_{14}H_{28}N_2O_3 . 2\,HCl . 2\,AuCl_3$, ist in Wasser schwer löslich. Es bildet goldgelbe Prismen, welche sich in Alkohol leicht lösen.

Das Jodmethylat, $C_{14}H_{28}N_2O_3 . 2\,CH_3J$, krystallisirt in orangegelben, kleinen Nadeln, welche in kaltem Wasser sehr schwer löslich sind.

---

[1]) Chem. Centralbl. *1890*, II, 560. — [2]) Ibid. *1891*, I, 668; II, 944; *1895*, I, 1068.

Ueber 100° erhitzt, fängt Chrysanthemin an sich unter Entwickelung von Trimethylamin zu zersetzen. Concentrirte Salzsäure ist selbst bei 180° ohne Einwirkung. Destillirt man eine mit Kali versetzte Lösung der Base, so geht von Anfang an Trimethylamin über; die allmählich concentrirter gewordene Flüssigkeit spaltet dann reinen Wasserstoff ab; in der zurückbleibenden Salzmasse lassen sich Kohlensäure, γ-Oxybuttersäure und Hexahydropyridincarbonsäure (Piperidincarbonsäure) nachweisen. Die Reaction findet nach folgender Gleichung statt:

$$C_{14}H_{28}N_2O_3 + 4KHO + H_2O = N(CH_3)_3 + 4H_2O + K_2CO_3 + C_4H_7O_3K + C_5H_9(CO_2K)NH.$$

In einer verdünnten Lösung von Kaliumhydroxyd zerfällt Chrysanthemin nach folgender Gleichung, unter Bildung des Kaliumsalzes einer Carbonsäure:

$$C_{14}H_{28}N_2O_3 + KOH = N(CH_3)_3 + C_{11}H_{20}NO_4K.$$

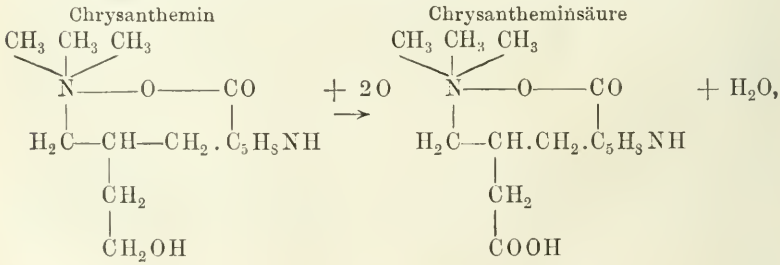
Eine Lösung von Chrysanthemin in concentrirter Jodwasserstoffsäure spaltet bei 150° Methyl- und Aethyljodid ab, welche überdestilliren; in der Lösung bleibt Tetramethylammoniumjodid und das Hydrojodid der Methylpiperidincarbonsäure (Schmelzpunkt des Golddoppelsalzes 130°). Die Zersetzung findet in folgender Weise statt:

$$C_{14}H_{28}N_2O_3 + 8HJ = CH_3J + C_2H_5J + N(CH_3)_4J + C_5H_8(CH_3)(CO_2H)NH.HJ + H_2O + 2J_2.$$

Durch Oxydation mit Brom und Alkali wird die Base, unter Verwandlung einer primären Alkoholgruppe in Carboxyl, in das sogenannte Oxychrysanthemin, $C_{14}H_{26}N_2O_4$, verwandelt, welches einen langsam krystallisirenden Syrup darstellt und eine zweisäurige Base ist. Diese Carbonsäure zerfällt beim Erhitzen mit starker Kalilauge in Wasserstoff, Trimethylamin, Hexahydropyridincarbonsäure und Bernsteinsäure:

$$C_{14}H_{25}N_2O_4K + 4KOH = C_6H_4NO_2K + K_2CO_3 + N(CH_3)_3 + H_2 + 3H_2O.$$

Auf Grund dieses Verhaltens des Chrysanthemins giebt Marino-Zuco[1]) diesem sowie dem Oxychrysanthemin folgende Formeln:



wonach beide Körper betaïnartige Constitution aufweisen.

[1]) Chem. Centralbl. *1895*, I, 1068.

7. Nicotin, $C_{10}H_{14}N_2$.

(32) Da diese Base nach den Untersuchungen von Pinner (s. unten) höchst wahrscheinlich ein pyrrolidinsubstituirtes Pyridin darstellt, so wird sie an dieser Stelle erörtert, als erstes Glied der Alkaloide der Pyridingruppe, welche einen Pyrrolidinring enthalten.

Nicotin, $C_{10}H_{14}N_2$, kommt in den Blättern und Samen der Tabakpflanze (*Nicotiana tabacum*, *N. glutinosa*, *N. macrophylla*, *N. angustifolia* und *N. rustica*), sowie in den Blättern von *Cannabis indica*[1]), und zwar an Aepfelsäure und Citronensäure gebunden, vor. Es wurde im Jahre 1828 von Posselt und Reimann[2]) aufgefunden, nachdem Vauquelin schon im Jahre 1809 auf die Anwesenheit eines scharf riechenden, flüchtigen Bestandtheiles im Tabak aufmerksam gemacht hatte[3]). Die obige Formel wurde der Base auf Grund der Analysen von Melsens[4]), die zunächst zu der einfachsten Zusammensetzung C_5H_7N führten, und der Dampfdichtebestimmung von Barrel[5]) zuertheilt.

Nicotin kommt, je nach der Art des Tabaks, in Mengen von 0,6 bis 8 Proc. vor. In Pfeifentabaken variirt die Menge von 0,518 bis 0,854 Proc., in Cigarren von 0,801 bis 2,887 Proc. (Sinnhold)[6]). Im Allgemeinen enthalten die feineren Sorten weniger Nicotin als die ordinären. Um die Base aus der Pflanze zu isoliren, werden die Blätter mit Wasser, event. unter Zusatz von wenig Salzsäure oder Schwefelsäure, ausgezogen, die Lösung auf ein Drittel eingedampft und der Rückstand nach Zugabe von Kalk (10 Proc.) destillirt. Die übergehende Base wird in das Oxalat übergeführt, mit Kali wieder abgeschieden, mit Aether aufgenommen und nach Verdunsten des Aethers im Wasserstoffstrome destillirt[7]). Noch einfacher erhält man das Alkaloid aus dem fabrikmässig zur Imprägnirung von Kautabak durch Extraction sehr nicotinreicher Rohtabake mit kaltem Wasser und Abdampfen der Lösung hergestellten sogenannten Tabaksextract. Man entzieht dem stark alkalisch gemachten Extract das Alkaloid mit Aether (Baumann)[8]).

---

[1]) Guareschi, Einf. in das Stud. d. Alkaloide, 1896, S. 285. — [2]) Magaz. f. Pharm. **24**, 138 (1828). — [3]) Ann. Chim. Phys. **71**, 139 (1809). — [4]) Ann. Chem. Pharm. **49**, 353 (1844). — [5]) Ann. Chim. Phys. [3] **20**, 345 (1847). — [6]) Arch. Pharm. **236**, 522 (1898); Chem. Centralbl. *1898*, II, 983. — [7]) Laiblin, Ann. Chem. Pharm. **196**, 130 (1879). — [8]) Arch. Pharm. **231**, 378 (1893).

Das Nicotin ist, frisch bereitet, ein farbloses Oel, das in Wasser leicht löslich ist und einen unangenehmen, betäubenden, in reinem Zustande nicht an Tabak erinnernden Geruch und brennenden Geschmack besitzt. Es ist nur im Wasserstoffstrome oder im Vacuum unzersetzt destillirbar; an der Luft bräunt es sich bald und verharzt. Der Siedepunkt liegt bei 246,7°. Das specifische Gewicht, welches bei 15° 1,0111 beträgt, steigt eigenthümlicher Weise bei Zugabe von Wasser und erreicht bei 33,3 Proc. Wasser sein Maximum von 1,04.

Nicotin ist optisch activ, und zwar ist die freie Base linksdrehend mit $[\alpha]_D = -161{,}55°$, während das Hydrochlorid, Acetat und Sulfat rechtsdrehend sind. Die Base ist äusserst giftig, annähernd 16 Mal giftiger als Coniin.

Die Salze des Nicotins sind zweisäurig, leicht löslich und schwierig krystallisirend. Das Platindoppelsalz, $(C_{10}H_{14}N_2 . 2\,HCl) . PtCl_4$, ist ein gelber, krystallinischer Niederschlag und scheidet sich aus verdünnten Lösungen in monoklinen Säulen ab [1]), die sich bei 250° dunkler färben und bei circa 275° unter Schmelzung zersetzen.

Das Pikrat, $C_{10}H_{14}N_2 . 2\,C_6H_2(NO_2)_3OH$, bildet gelbe, stark glänzende, kurze Prismen, die wasserfrei sind und glatt bei 218° schmelzen. Es scheidet sich sofort krystallinisch aus ihren heissen Lösungen ab, und ist für Nicotin besonders charakteristisch (Baumann).

(33) Nicotin ist bei seiner leichten Zugänglichkeit Gegenstand vieler Untersuchungen gewesen. Von den erzielten Resultaten finden nachstehend nur diejenigen Erwähnung, die für die Klarstellung der Constitution wichtig sind.

Wie Huber zuerst fand [2]), entsteht bei der Oxydation des Nicotins mit Chromsäure, Salpetersäure [3]) oder Kaliumpermanganat [4]) direct und in guter Ausbeute Nicotinsäure. Hierdurch wird Nicotin als β-Derivat des Pyridins charakterisirt. Dass der Pyridinkern ursprünglich als solcher vorhanden ist, geht daraus hervor, dass Nicotin, wie alle Pyridinverbindungen, beim Behandeln mit Natrium und Alkohol sechs Wasserstoffatome aufzunehmen vermag, was von Liebrecht festgestellt wurde [5]). Die entstandene Base, $C_{10}H_{20}N_2$, hat die Zusammensetzung eines völlig hydrirten Dipyridyls. Dass sie indess kein Hydroderivat der Dipyridyle darstellt, wurde von Blau dargethan. Derselbe hat ausserdem gefunden, dass neben dem Hexahydronicotin noch ein Octohydronicotin, $C_{10}H_{22}N_2$, entsteht [6]). Auch das kryoskopische Verhalten des Nicotins ergiebt nach Ciamician [7]), dass in demselben kein

---

[1]) Ortigosa, Ann. Chem. Pharm. 41, 116 (1842). — [2]) Ibid. 141, 271 (1867); Ber. deutsch. chem. Ges. 3, 849 (1870). — [3]) Weidel, Ann. Chem. Pharm. 165, 328 (1873). — [4]) Laiblin, Ber. deutsch. chem. Ges. 10, II, 2136 (1877). — [5]) Ibid. 19, II, 2587 (1886). — [6]) Ibid. 24, I, 326 (1891); 26, I, 628 und 1029 (1893). — [7]) Zeitschr. f. phys. Chem. 13, 4 (1894).

Dipyridylderivat vorliegt, da es in Diphenyllösung normale Gefrierpunktserniedrigung zeigt.

Die von Laiblin[1]) studirte Zersetzung des Zinkchloriddoppelsalzes beim Destilliren mit Kalk wies auf die Verwandtschaft des Nicotins mit dem Pyridin hin. Hierbei bildet sich eine Menge homologer Pyridinbasen, ausserdem aber auch Methylamin und Pyrrol. Die Entstehung der beiden letzteren Körper ist besonders hervorzuheben. Erstens wird hierdurch das Vorkommen einer Methylgruppe an einem der beiden Stickstoffatome und zweitens das Vorhandensein des Pyrrolkernes mit einiger Wahrscheinlichkeit angezeigt. Ausserdem finden sich Pyridin und seine Homologen bis zum Rubidin, unter denen ein Collidin in vorwiegender Menge auftritt, in dem Tabakrauche[2]).

Die tertiäre Natur der beiden Stickstoffatome scheint aus der Thatsache hervorzugehen, dass Nicotin zwei Molecule eines Alkyljodids unter Addition aufnimmt, wie Planta und Kekulé[3]), sowie Stahlschmidt[4]) zuerst fanden:

$$C_{10}H_{14}N_2 + 2C_2H_5J = C_{10}H_{14}N_2(C_2H_5)_2J_2.$$

Die entstandenen Verbindungen geben mit Kalilauge keine flüchtige Base; mit Silberoxyd entstehen dagegen alkalische, in Wasser leicht lösliche Körper. Neulich haben sich Amé Pictet und Genequand dem Gegenstande von Neuem zugewandt[5]). Fügt man überschüssiges Methyljodid zu einer verdünnten Lösung des Nicotins, so scheiden sich compacte, hellgelbe Prismen des Nicotindijodmethylats, $C_{10}H_{14}N_2(CH_3)_2J_2$, aus, die bei 216° schmelzen. Um die tertiäre Bindung beider Stickstoffatome sicher nachzuweisen, wurden die beiden folgenden Monojodmethylate dargestellt.

Nicotinmonojodmethylat, $C_{10}H_{14}N_2 . CH_3J$, entsteht beim Vermischen äquimolecularer Mengen von Nicotin und Methyljodid in verdünnter, methylalkoholischer Lösung. Es bildet eine syrupöse Masse, die von Alkalicarbonaten nicht zerlegt wird. Mit Silberoxyd erhält man eine stark alkalische Lösung des leicht zersetzlichen Methylhydroxydes.

Nicotinisomonojodmethylat, $C_{10}H_{14}N_2 . CH_3J$, wurde dagegen erhalten durch Addition von Methyljodid zu dem Hydrojodid des Nicotins, beim Kochen in alkoholischer Lösung. Aus dem zuerst nach der Gleichung:

$$C_{10}H_{14}N_2 . HJ + CH_3J = C_{10}H_{14}N_2(HJ)(CH_3)J$$

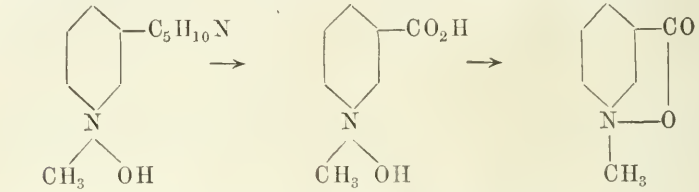
entstehenden Hydrojodid, welches aus Alkohol in bei 209° schmelzen-

---

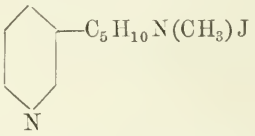
[1]) Ann. Chem. Pharm. 196, 172 (1879). — [2]) Wohl und Eulenberg, Arch. Pharm. [2] 147, 133; Kissling, Dingl. polyt. Journ. 244, 64 und 234 (1881); Ber. deutsch. chem. Ges. 15 II, 1771 (1882). — [3]) Ann. Chem. Pharm. 87, 3 (1853). — [4]) Stahlschmidt, ibid. 90, 222 (1854). — [5]) Ber. deutsch. chem. Ges. 30 II, 2117 (1897).

den Blättchen krystallisirt, wird das Isomonojodmethylat mit Soda abgeschieden. Es bildet aus Aether-Alkohol farblose, breite Blätter, die bei 164° schmelzen. Mit Silberoxyd behandelt giebt es, wie die isomere Verbindung, eine stark alkalische, leicht zersetzliche Lösung des Isomethylhydroxyds. Durch Oxydation dieser Lösung mit Kaliumpermanganat geht das Hydroxyd in Trigonellin, oder das Methylbetaïn der Nicotinsäure (S. 21) über; folglich muss die Addition in diesem Falle an dem Pyridinstickstoff stattgefunden haben:

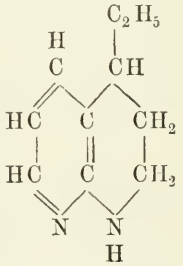
Isomethylhydroxyd Nicotinsäuremethylhydroxyd Trigonellin



Dagegen enthält das zuerst erwähnte Monojodmethylat die additionellen Atome in der Seitenkette und hat folglich die Constitution



Damit ist die tertiäre Natur der beiden Stickstoffatome erwiesen. Dieser Nachweis ist wichtig, weil Etard, der zusammen mit Cahours [1]) eine Reihe von Arbeiten über Nicotin ausführte, die Ansicht vertreten hat [2]), dass letzteres eine Iminbase sei, welcher die Formel



zukäme. Im Gegensatz zu Pinner und Wolffenstein [3]), welche weder eine Nitrosoverbindung, noch eine normale n-Acetyl- oder n-Benzoylverbindung erhalten konnten, hat nämlich Etard [4]) durch Kochen der

---

[1]) Compt. rend. **88**, 999 (1879); **90**, 275 und 1315 (1880); **92**, 1079 (1881); **97**, 1218 (1883); Ber. deutsch. chem. Ges. **12** II, 1712 (1879); **13** I, 777; II, 1744 (1880); **14** I, 1414 (1881); **17**, Ref. 26. — [2]) Bull. soc. chim. [3] **7**, 754 (1892). — [3]) Ber. deutsch. chem. Ges. **24** I, 66 und 1375 (1881). — [4]) Compt. rend. **117**, 170 und 278 (1893).

Base mit Benzoylchlorid eine Verbindung, $C_{10}H_{13}N_2(COC_6H_5)$, dargestellt, die er als das n-Benzoylderivat derselben auffasst. Pinner wies aber nach[1]), dass in dem Körper das Benzoylderivat einer isomeren Base, des Metanicotins, vorliegt, welches bei 275 bis 278° siedet, optisch inactiv ist und sich leicht nach der Methode von Schotten-Baumann benzoyliren lässt; das Pikrat, $C_{10}H_{14}N_2 . 2C_6H_2(NO_2)_3OH + H_2O$, bildet lange, fadenartig gekrümmte Nadeln, die wasserhaltig bei 114°, wasserfrei bei 163° schmelzen und sich aus heisser Lösung zunächst ölig abscheiden.

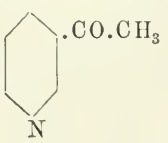
Die Isomerie des Metanicotins mit Nicotin beruht nach Pinner darauf, dass sich letzteres unter Oeffnung des zweiten, mit dem Pyridinkern in β-Stellung verbundenen heterocyklischen Complexes, $-C_4H_7N.CH_3$, in Metanicotin umlagert. Die Constitution des Metanicotins wird weiter unten näher angegeben.

(34) Längere Zeit hatte man geglaubt, dass im Nicotinmolecul keine am Stickstoff gebundene Methylgruppe vorhanden wäre, da Andreoni beim starken Erhitzen der Base bis auf 300° mit Chlorwasserstoff keine Abspaltung von Methylchlorid beobachten konnte[2]). Dagegen führte Blau den Nachweis, dass Nicotinhydrochlorid bei der trockenen Destillation Methylchlorid abgiebt. Dasselbe Ergebniss lieferten zu gleicher Zeit die nachstehend erwähnten Untersuchungen Pinner's über die Einwirkungsproducte von Brom und Wasser auf Nicotin, welche schliesslich zur Aufstellung einer Formel für das Alkaloid führten, die ohne Zweifel der Wahrscheinlichkeit sehr nahe kommt[3]).

Pinner fand zunächst, dass bei der Einwirkung von Brom auf in Essigsäure oder Bromwasserstoffsäure aufgelöstes Nicotin folgende Umsetzung zu Stande kommt[4]):

$$C_{10}H_{14}N_2 + 10Br + H_2O = C_{10}H_{10}Br_2ON_2 . HBr . Br_2 + 5HBr.$$

Das Product stellt ein Perbromid des bromwasserstoffsauren Salzes eines Dibromoxydehydronicotins, $C_{10}H_{10}Br_2ON_2$, dar, welches Dibromcotinin genannt wurde. Es schmilzt bei 125° und zerfällt bei der Einwirkung von Alkalien oder Säuren in Methylamin, Oxalsäure und eine Base, C_7H_7NO, die Pinner als β-Methylpyridylketon,



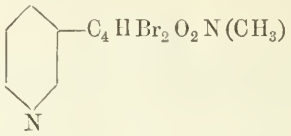
[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 27 I, 1053; III, 2861 (1894). — [2]) Ibid. 12 II, 1698 (1879). — [3]) Ibid. 25 II, 2816 (1892); 26 I, 292 und 769 (1893). — [4]) Vergl. Huber, Ann. Chem. Pharm. 131, 257 (1864); Cahours u. Etard, Compt. rend. 90, 1315 (1880); Bull. soc. chim. 34, 457 (1880); Laiblin, Ber. deutsch. chem. Ges. 13 I, 1212 (1880).

auffasste. Hierdurch, sowie durch die erwähnte Arbeit von Blau ist das Vorhandensein einer Methylgruppe an dem zweiten, ausserhalb des Pyridinkernes gebundenen Stickstoffatom bewiesen.

Beim Erhitzen einer bromwasserstoffsauren Lösung des Nicotins mit Brom in geschlossenen Gefässen bildet sich hingegen, wie Pinner ferner gezeigt hat, das Hydrobromid eines Dibromdioxydehydronicotins, nach der Gleichung:

$$C_{10}H_{14}N_2 + 12\,Br + 2\,H_2O = C_{10}H_8Br_2O_2N_2 . HBr + 9\,HBr.$$

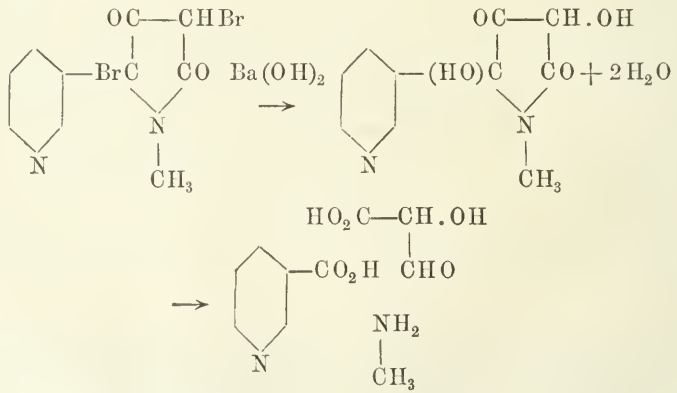
Die freie Base wird Dibromticonin genannt; sie bildet kleine, körnige Krystalle, welche bei 196° unter Zersetzung schmelzen. Da sie bei der Oxydation in Nicotinsäure übergeht, enthält sie die Brom- und Sauerstoffatome ausserhalb des Pyridinkernes. Ihre Constitution lässt sich also durch die Formel



ausdrücken.

Die Zersetzung des Dibromticonins durch Basen eröffnet einen Einblick in die Constitution des Nicotins. Beim Erhitzen mit Barythydrat in concentrirter Lösung auf 100° wird Dibromticonin in Methylamin, Malonsäure und Nicotinsäure zerlegt. Hieraus ergiebt sich die Anwesenheit einer n-Methylgruppe und ausserdem das Vorhandensein einer fortlaufenden Kette von drei Kohlenstoffatomen in dem Reste $C_4HBr_2O_2N(CH_3)$. Pinner drückt daher die Constitution des Dibromticonins und die Zerlegung desselben durch Barythydrat folgendermaassen aus:

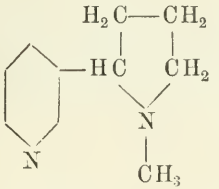
Dibromticonin



Der zuerst gebildete Körper $HO_2C—CH(OH)—CHO$ würde sich sogleich in Malonsäure, $HO_2C.CH_2.COOH$, umlagern.

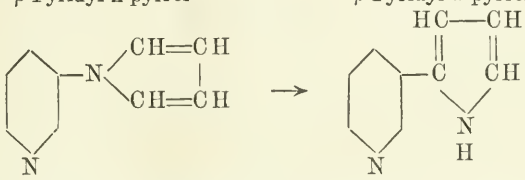
Aus obiger Formel des Dibromticonins ergiebt sich für das Nicotin die Constitution

Nicotin



Dasselbe wäre demnach als β-Pyridin-n-methyl-α-pyrrolidin zu bezeichnen und als die Tetrahydro-n-methyl-Verbindung des früher (Bd. VII, S. 261) beschriebenen β-Pyridin-α-pyrrols aufzufassen. Die letztgenannten Körper haben A. Pictet und Crépieux[1]) bei der Destillation des β-Pyridyl-n-pyrrols durch eine schwach glühende Röhre dargestellt:

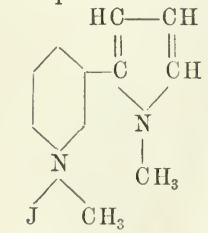
β-Pyridyl-n-pyrrol β-Pyridyl-α-pyrrol



Als β-Pyridin-n-methyl-α-pyrrol wird in der That eine Base $C_{10}H_{10}N_2$ aufgefasst, welche Cahours und Etard[2]) durch Oxydation von Nicotin mit Ferricyankalium erhielten und Isodipyridin nannten:

$$C_{10}H_{14}N_2 + 2O = C_{10}H_{10}N_2 + 2H_2O.$$

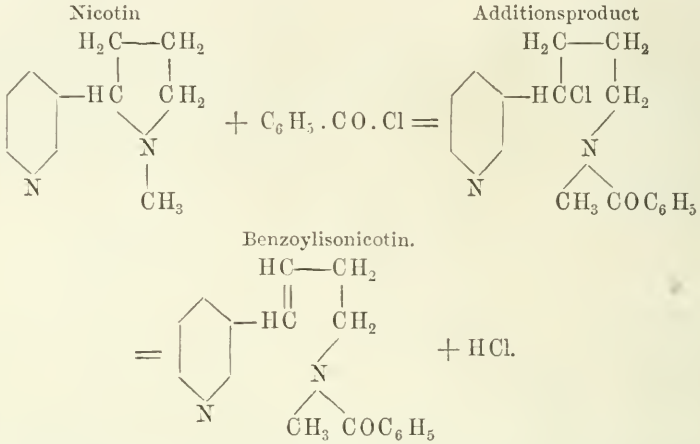
Blau stellte dieselbe Base beim Kochen einer wässerigen Nicotinlösung mit Siberoxyd dar und nannte sie entsprechender Weise Nicotyrin[3]). Sie siedet unter 15 mm Druck bei 150°, unter einem Drucke von 744 mm bei 280 bis 281° (corr.). Mit Jodmethyl behandelt, nimmt sie nur ein Molecul desselben auf, unter Bildung des bei 211 bis 213° schmelzenden Jodmethylats, $C_{10}H_{10}N_2(CH_3)J$, welches identisch ist mit dem aus β-Pyridin-α-pyrrol von Pictet und Crépieux[1]) synthetisch dargestellten Körper:



[1]) Amé Pictet und Crépieux, Ber. deutsch. chem. Ges. 28 II, 1911 (1895). — [2]) Compt. rend. 90, 275 (1880); 92, 1079 (1881). — [3]) Ber. deutsch. chem. Ges. 27 II, 2535 (1894).

Der Schmelzpunkt dieses Körpers liegt zwar etwas niedriger, was aber wohl auf unvollkommener Reinheit beruhen kann. Die übrigen physikalischen Eigenschaften stimmen dagegen gut überein.

Unter Zugrundelegung obiger Nicotinformel lässt sich nach Pinner[1]) die Einwirkung des Benzoylchlorids auf Nicotin bei dem Siedepunkte des letzteren, wobei die Benzoylverbindung des Metanicotins (s. oben S. 59) entsteht, sowie die Constitution des letzteren in folgender Art erklären:



Das Metanicotin würde deshalb ein β-Pyridin-n-methylbutylenamin, $C_5H_4[CH:CH.CH_2.CH_2.NH(CH_3)]N$, darstellen.

Obige, von Pinner aufgestellte Formeln für Nicotin und Metanicotin werden durch das moleculare Brechungsvermögen der beiden Basen, welches von Brühl bestimmt worden ist[2]), bestätigt.

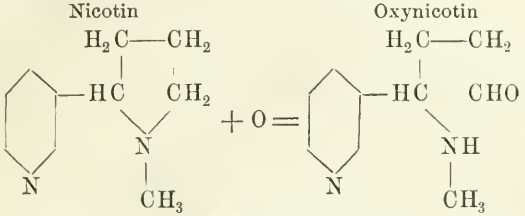
(35) Einige weitere Erfahrungen über das chemische Verhalten des Nicotins, welche ebenfalls von Pinner gemacht worden sind[3]), stehen auch mit obiger Constitution im Einklang. Pinner und Wolffenstein hatten nämlich beobachtet[4]), dass Nicotin durch Einwirkung von Wasserstoffsuperoxyd in eine als Oxynicotin bezeichnete Verbindung übergeht, für welche die Zusammensetzung $C_{10}H_{14}N_2O$ ermittelt wurde. Oxynicotin ist eine feste, an der Luft zerfliessliche, bei 150° sich zersetzende schwache Base, welche ammoniakalische Silberlösung reducirt. Beim Erhitzen mit Salzsäure auf 140° geht es in eine isomere ölige Verbindung, das Pseudonicotinoxyd, $C_{10}H_{14}N_2O$, über, welche mit Wasserdämpfen leicht flüchtig ist, nicht reducirend wirkt und stark basisch reagirt. Sie zersetzt sich oberhalb 250° in Wasser und eine Base, Dehydronicotin:

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 27 I, 1056; III, 2861 (1894). — [2]) Ibid. 28 I, 461 (1895). — [3]) Ibid. 28 I, 456 (1895). — [4]) Ibid. 24 I, 61 (1891).

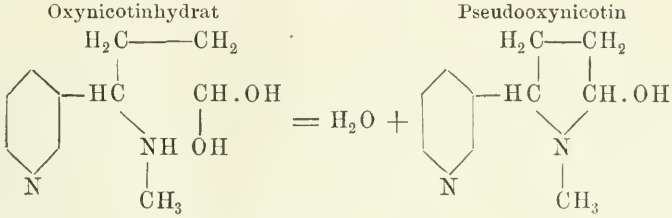
Pseudonicotinoxyd Dehydronicotin

$$C_{10}H_{14}N_2O = H_2O + C_{10}H_{12}N_2.$$

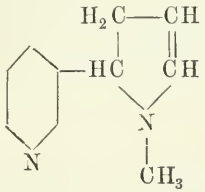
Pinner nimmt an, dass das Oxynicotin einen Aldehyd darstellt, der durch Aufspaltung des Pyrrolidinringes entstanden ist, ähnlich wie Wolffenstein bei der Einwirkung von Wasserstoffsuperoxyd auf Piperidin δ-Aminovaleraldehyd [1]) erhalten hat:



Nach Aufnahme von 1 Mol. Wasser spaltet diese Verbindung wieder unter Ringschliessung Wasser ab:



Die Formel des Dehydronicotins wäre demnach die folgende:



(36) Hydroderivate des Nicotins. Durch Einwirkung von Jodwasserstoffsäure und Phosphor nimmt Nicotin zwei Wasserstoffatome auf, unter Bildung von Dihydronicotin, $C_{10}H_{16}N_2$. Gleichzeitig wird das Molecul aufgespalten unter Bildung eines Dihydrocollidins, $C_8H_{13}N$. Die Constitution dieser beiden Basen ist nicht bekannt. Das Dihydronicotin bildet eine bei 263 bis 264° siedende Flüssigkeit, die optisch activ, und zwar linksdrehend ist [2]).

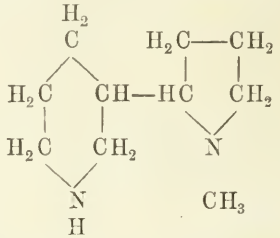
Hexahydronicotin, $C_{10}H_{20}N_2$, bildet sich, wie schon erwähnt, neben dem unten zu besprechenden Octohydronicotin durch Behand-

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 25 II, 2777 (1892). — [2]) Etard, Compt. rend. 97, 1218.

lung von Nicotin mit Natrium und Alkohol. Während das Hydrochlorid des Octohydronicotins krystallinisch erhalten werden kann, ist das Hydrochlorid des Hexahydronicotins bisher nicht krystallisirt dargestellt worden. Es wird vermittelst seines Platinsalzes gereinigt[1]). Hexahydronicotin siedet bei 244,5 bis 245,5°, erstarrt in absolut trockenem Zustande völlig und schmilzt ungefähr bei Körpertemperatur.

Das Platinsalz, $(C_{10}H_{20}N_2 . 2\,HCl)\,PtCl_4$, ist in Wasser schwer löslich und krystallisirt bisweilen mit, bisweilen ohne Krystallwasser. Der Schmelzpunkt liegt bei 226 bis 228°.

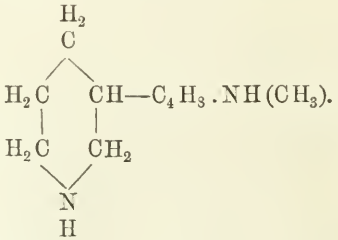
Die Constitution des Hexahydronicotins wird durch die Formel



ausgedrückt. Die Base enthält nur eine Imingruppe und bildet deshalb eine Nitrosoverbindung von der Zusammensetzung $C_{10}H_{19}N_2(NO)$.

Octohydronicotin, $C_{10}H_{22}N_2$, ist ein Oel, welches, sorgfältig getrocknet, bei 259 bis 260° siedet. Sein Hydrochlorid, $C_{10}H_{22}N_2 . 2\,HCl$, ist luftbeständig und schmilzt bei 201 bis 202°. Das Platinsalz zeigt den Schmelzpunkt 202°.

Im Octohydronicotin muss man den einen Ring des Kernes als gesprengt auffassen. Blau nimmt an, dass der Pyrrolring geöffnet worden ist und giebt der Base die Formel:



[1]) Blau, Ber. deutsch. chem. Ges. 26, 628 und 1029 (1893).

8. Solanumbasen.

(37) In einigen Arten der Solanaceae, wie *Atropa belladonna* (Tollkirsche), *Datura strammonium* (Stechapfel), *Hyoscyamus niger* (Bilsenkraut), kommen zwei isomere Basen von der Formel $C_{17}H_{23}NO_3$ vor, Atropin und Hyoscyamin, welche nach den neuesten Untersuchungen unzweifelhaft der Pyrrolidingruppe der Alkaloide angehören. Ihnen reihen sich die übrigen verwandten, allerdings bisher weniger genau untersuchten Solanumbasen an, das ebenfalls in der Tollkirsche vorhandene *Belladonin*, welchem die Formel $C_{17}H_{21}NO_2$ zugeschrieben wird, das in *Mandragora officinalis* vorkommende, mit Atropin und Hyoscyamin isomere *Mandragorin*, das *Scopolamin*, $C_{17}H_{21}NO_4$, welches in *Atropa belladonna*, *Datura strammonium*, *Duboisia myoporoides* und *Scopolia atropoides* enthalten ist und früher als Hyoscin und Duboisin bezeichnet wurde. Ob alle letztgenannten Basen Pyrrolidinderivate sind, bleibt unentschieden, sie werden wegen ähnlicher empirischer Zusammensetzung und da sie gleichen Ursprunges sind, hier im Zusammenhange mit dem Atropin und Hyoscyamin behandelt.

Mit dem Hauptrepräsentanten der Gruppe, dem Atropin, structurell nahe verknüpft sind ferner einige in den Cocapflanzen vorkommende Basen, das Cocaïn und die damit verwandten Basen. Es empfiehlt sich indessen, letztere getrennt und nur insoweit in Zusammenhang mit Atropin abzuhandeln, als dies zur Klarlegung der Constitution des letzteren nöthig erscheint.

Atropin, $C_{17}H_{23}NO_3$.

(38) Diese Base kommt in der Tollkirsche *(Atropa belladonna)* und Stechapfel *(Datura strammonium)*, sowie in der Wurzel von *Scopolia japonica* (Schmidt und Henschke)[1]) vor. Sie wurde 1831 von Mein[2]) zunächst in der Wurzel der *Datura* aufgefunden. Fast gleichzeitig machten Geiger und Hesse[3]), unabhängig von Mein[4]), dieselbe Entdeckung. Sie übergaben die Base Liebig zur Analyse, welcher ihr die noch jetzt gebrauchte, unzweifelhaft richtige Formel

[1]) Beilstein, Handb., 3. Aufl., S. 783 (1897). — [2]) Ann. Chem. Pharm. 6, 67 (1833). — [3]) Ibid. 5, 43 (1833); 6, 44 (1833); 7, 269 (1833). — [4]) Obwohl die Publication von Geiger und Hesse früher erfolgte, geben die Autoren ausdrücklich Mein als den Entdecker des Atropins an.

$C_{17}H_{23}NO_3$ ertheilte[1]). Diese Formel wurde seitens v. Planta's[2]) bestätigt, welcher das Alkaloid weiter untersuchte und unter anderem dessen Identität mit dem in den Samenkörnern des Stechapfels aufgefundenen Daturin wahrscheinlich machte, ein Befund, der, obwohl angezweifelt[3]), heute als richtig gilt.

Zur Extraction des Atropins aus *Atropa belladonna* verfährt man nach Rabourdin in folgender Art. Das zu Beginn der Blüthe gesammelte frische Belladonnakraut wird im Steinmörser zerquetscht, und der Saft nach dem Auspressen durch Erwärmen auf 80 bis 90° vom gelösten Eiweiss befreit. Je 1 Liter des so geklärten und abgekühlten Saftes versetzt man hierauf mit 4 g in wenig Wasser gelöstem Kali und 30 g Chloroform, schüttelt eine Minute lang, trennt die abgeschiedene, grün gefärbte Chloroformlösung ab, wäscht sie wiederholt mit Wasser, bis letzteres nicht mehr gefärbt erscheint, und destillirt das Chloroform im Wasserbade ab. Dem Rückstande wird die Base durch Behandeln mit wenig Schwefelsäure enthaltendem Wasser entzogen, wobei ein grüngefärbtes Harz zurückbleibt. Aus der schwefelsauren, farblosen Lösung fällt man die Base durch Kaliumcarbonat im Ueberschuss und lässt die alkoholische Lösung derselben freiwillig verdunsten. Aehnlich lässt sich Atropin aus dem Belladonnaextract gewinnen.

Dieses ältere Verfahren hat durch Gerrard, Pesci, Procter u. A. mehrfache Aenderungen erfahren. Es wird nachfolgendes, modificirtes Verfahren besonders empfohlen.

Zwei- bis dreijährige, völlig trockene und fein gepulverte Belladonnawurzel wird zweimal mit 90procentigem Alkohol unter gelindem Erwärmen ausgezogen. Die filtrirten alkoholischen Extracte versetzt man mit wenig — ungefähr 4 Proc. des in Arbeit genommenen Wurzelpulvers — gelöschtem Kalk, lässt 24 Stunden stehen und filtrirt. Das Filtrat wird zur schwach sauren Reaction mit verdünnter Schwefelsäure versetzt. Man lässt das Calciumsulfat absetzen, decantirt und destillirt den Alkohol im Wasserbade ab. Nach Befreien des sauren Destillationsrückstandes durch Schütteln mit Aether oder Petroläther von Harz und Fett versetzt man mit Kaliumcarbonatlösung bis zur schwach alkalischen Reaction, d. h. bis zur beginnenden Trübung. Nach 24stündigem Stehen haben sich die letzten Verunreinigungen als harzige, aber atropinfreie Masse ausgeschieden. Aus dem Filtrate wird das Atropin durch Uebersättigen mit Kaliumcarbonat ausgefällt.

Die nach 24stündigem Stehen vollständig abgeschiedene Rohbase wird abgepresst, zwischen Filtrirpapier getrocknet, in wenig Wasser

[1]) Ann. Chem. Pharm. 6, 66 (1833); Geiger's Pharmacie S. 1163. — [2]) Ann. Chem. Pharm. 74, 245 (1850). — [3]) Pesci, Gazz. chim. ital. 12, 59 (1882); vergl. Schmidt, Ber. deutsch. chem. Ges. 13, I, 370 (1880); Ann. Chem. Pharm. 208, 196 (1881); Ladenburg, Ber. deutsch. chem. Ges. 13, I, 909 (1880).

vertheilt, nochmals abgepresst, hierauf in Alkohol gelöst und mit Thierkohle entfärbt, die Lösung filtrirt und eingeengt. Auf Zusatz von circa dem sechsfachen Volumen Wasser scheidet sich das Atropin nach längerem Stehen in krystallinischen, concentrisch gruppirten Krusten ab[1]).

Der Atropingehalt verschiedener Pflanzentheile wechselt je nach der Wachsthumsperiode sehr beträchtlich. Nach Mein enthalten 1000 Thle. getrockneter Belladonnawurzel etwa 3,3 Thle. Atropin[2]). Günther hat folgendes Verfahren zur annähernden quantitativen Bestimmung des Atropins gegeben[3]). Das mit angesäuertem Wasser bereitete Extract der Pflanzentheile wird mit Alkohol ausgezogen, der Verdampfungsrückstand dieses Auszuges durch Schütteln mit Petroleumäther gereinigt, die dann ammoniakalisch gemachte Flüssigkeit mit Chloroform ausgeschüttelt und das Chloroform verdunsten lassen. Je 1000 Thle. der folgenden frischen Pflanzentheile lieferten nach diesem Verfahren die nachstehend angeführten Mengen Alkaloid: Bei *Atropa belladonna* Blätter 2,0, Stengel 0,4, unreife Früchte 1,9, reife Früchte 2,1, Samen 3,3, Wurzel 0,6 Thle.; bei *Datura strammonium* Blätter 0,7, Stengel 0,2, Samen 2,5, Wurzel 0,2 Thle.

(39) Atropin scheidet sich aus der concentrirten alkoholischen Lösung amorph, nach Zusatz von 5 bis 6 Vol. Wasser in glänzenden Nadeln ab. Das früher in den Handel gebrachte, Hyoscyamin enthaltende, sogenannte „leichte" Atropin schmilzt bei 106 bis 108°, das reine sogenannte „schwere" Atropin dagegen bei 115 bis 115,5°.

Um Atropin von beigemengtem Hyoscyamin zu befreien, behandelt man es in der Kälte mit sehr verdünntem Alkali, bis das optische Drehungsvermögen constant geworden ist. Nach Will und Bredig wandelt sich hierbei das Hyoscyamin in das optisch isomere Atropin um[4]).

Atropin ist optisch inactiv und, vorsichtig erhitzt, fast unzersetzt sublimirbar[5]). Es löst sich in Alkohol, Amylalkohol, Chloroform, Benzol und Toluol leicht, viel weniger in Aether, schwer in kaltem (etwa 300 Thln.), reichlicher in siedendem Wasser (58 Thln.). Die wässerige Lösung hat einen unangenehm bitteren Geschmack, reagirt deutlich alkalisch und oxydirt sich langsam an der Luft.

Atropin wirkt sehr giftig und bewirkt die, *Mydriasis* genannte, langwierige Erweiterung der Pupille des Auges. Es vermag den durch Muscarin hervorgerufenen Stillstand des Herzens zu heben.

Beim Behandeln mit Salpetersäure[6]) oder beim Erwärmen mit Essigsäure- resp. Benzoësäureanhydrid oder Phosphorpentoxyd bei 85°[7])

[1]) Guareschi, Einf. in das Studium der Alkaloide, S. 257. — [2]) Ann. Chem. Pharm. 6, 67 (1833). — [3]) Viertelj. Pharm. 19, 598. — [4]) Ber. deutsch. chem. Ges. 21, II, 2797 (1888). — [5]) Ladenburg, ibid. 13, I, 909; Ann. Chem. Pharm. 206, 274 (1881). — [6]) Pesci, Gazz. chim. ital. 11, 538 (1881); 12, 60 (1882). — [7]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. 277, 292 (1896).

verliert Atropin 1 Mol. Wasser und bildet Apoatropin, $C_{17}H_{21}NO_2$, eine in Prismen krystallisirende Base vom Schmelzpunkt 60 bis 62°, die beim wiederholten Abdampfen mit Salzsäure oder beim Erhitzen für sich auf 120 bis 130° in Belladonnin übergeht. Apoatropin zeigt keine *Mydriasis*.

Zur Erkennung des Atropins empfiehlt es sich, die Base mit rauchender Salpetersäure im Wasserbade zur Trockne zu verdunsten; wird der Rückstand mit einem Tropfen einer absolut alkoholischen Kalilösung übergossen, so tritt eine violette Färbung auf, die bald in Roth übergeht. Versetzt man eine alkoholische Atropinlösung mit wässeriger Sublimatlösung, so bildet sich ein gelber, beim Kochen sich röthender Niederschlag. Von Gerbsäure wird Atropin gefällt, Kaliumquecksilberjodid erzeugt einen käsigen Niederschlag, Pikrinsäure fällt es dagegen krystallinisch.

(40) Die Atropinsalze sind meistens nur schwierig krystallisirbar. Das in der Augenheilkunde verwendete Atropinsulfat, $(C_{17}H_{23}NO_3)_2H_2SO_4 + H_2O$, wird krystallinisch erhalten, wenn man eine absolut alkoholische Lösung von Schwefelsäure (1 Thl. auf 10 Thle. Alkohol) in eine Lösung von 10 Thln. Atropin in trockenem Aether eintröpfelt. Das Sulfat scheidet sich hierbei in Nadeln aus.

Das Platinsalz, $(C_{17}H_{23}NO_3.HCl)_2PtCl_4$, fällt pulverig aus und ist in Salzsäure sehr leicht löslich. Beim freiwilligen Verdunsten der verdünnten Lösung entstehen monokline Tafeln, die bei 207 bis 208° unter Zersetzung schmelzen (Schmidt[1]).

Das Goldsalz, $(C_{17}H_{23}NO_3.HCl)AuCl_3$, ist für das Alkaloid charakteristisch. Es fällt meist ölig aus, erstarrt aber bald und lässt sich aus heissem Wasser unter Zusatz von etwas Salzsäure umkrystallisiren. Beim Erkalten trübt sich die Lösung und erst nach längerer Zeit beginnt die Ausscheidung kleiner, zu Warzen vereinigter Krystalle. Nach dem Trocknen bildet das Salz ein glanzloses Pulver, das bei 135 bis 137° schmilzt. Es verflüssigt sich auch unter kochendem Wasser. Bei 58 bis 60° nehmen 100 Thle. einer Flüssigkeit, welche auf 1 Liter Wasser 10 cm³ Salzsäure (1,19) enthält, 0,137 g des Salzes auf (Ladenburg[2]).

Spaltungen und Synthese des Atropins.

(41) Nachdem Pfeiffer[3]) unter Ludwig's Leitung[4]) Benzoësäure (resp. Benzaldehyd) als Spaltungsproduct des Atropins nachgewiesen hatte, zeigten Kraut[5]) und Lossen[6]) im Jahre 1863, dass

---

[1]) Ann. Chem. Pharm. **208**, 210 (1881). — [2]) Ibid. **206**, 278 (1881). — [3]) Ibid. **128**, 273 (1863). — [4]) Arch. der Pharm. [2] **107**, 129; **127**, 102. — [5]) Ann. Chem. Pharm. **128**, 280 (1863); **133**, 87 (1865); **148**, 236 (1868). — [6]) Ibid. **131**, 43 (1864); **138**, 230 (1866).

der Körper mit Barythydrat bei 60°, mit Natronlauge oder Salzsäure bei 120 bis 130° erhitzt, in die Base Tropin und in eine Säure zerfällt; unter Anwendung von Salzsäure ist diese Säure die durch einfache Hydrolyse entstehende Tropasäure (Lossen):

$$\underset{\text{Atropin}}{C_{17}H_{23}NO_3} + H_2O = \underset{\text{Tropin}}{C_8H_{15}NO} + \underset{\text{Tropasäure}}{C_9H_{10}O_3}.$$

Mit Barytwasser entsteht dagegen die um 1 Mol. Wasser ärmere Atropasäure (Kraut):

$$2\,C_{17}H_{23}NO_3 + Ba(OH)_2 = 2\,\underset{\text{Tropin}}{C_8H_{15}NO} + \underset{\substack{\text{Atropasaures}\\ \text{Baryum}}}{(C_9H_7O_2)_2Ba} + 2\,H_2O.$$

Die Constitution der Tropasäure wurde bald aufgeklärt. Kraut wies nämlich nach, dass die Atropasäure, wie die isomere Zimmtsäure bei der Oxydation Benzoësäure liefert und dass sie, mit Natriumamalgam behandelt, zwei Wasserstoffatome aufnimmt, unter Bildung einer mit Phenylpropionsäure, welche in gleicher Weise aus Zimmtsäure entsteht, isomeren Säure, der Hydratropasäure, $C_9H_{10}O_2$. Der Tropasäure kann folglich nur die eine der beiden Formeln:

$$\text{I.}\quad C_6H_5.\overset{\displaystyle CH_2.OH}{\underset{\displaystyle COOH}{CH}} \qquad , \qquad \text{II.}\quad C_6H_5.\overset{\displaystyle CH_3}{\underset{\displaystyle COOH}{C.OH}}$$

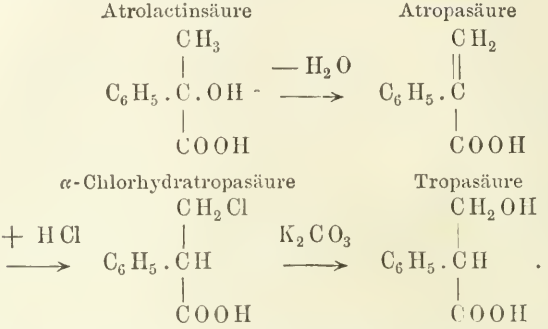
zukommen. Die andere Formel muss der isomeren, von Fittig und Wurster[1]) entdeckten Atrolactinsäure entsprechen, welche durch Einwirkung von Sodalösung auf die durch directe Bromirung gebildete Bromhydratropasäure oder durch Oxydation derselben mit Kaliumpermanganat entsteht[2]). Schon diese Bildungen machen die Formel II für die Atrolactinsäure wahrscheinlich. Bewiesen wird diese Constitution durch die Synthese der Atrolactinsäure Seitens Spiegel's[3]), welche auf Addition von Cyanwasserstoff an Acetophenon und Verseifung des primär gebildeten Oxynitrils beruht:

$$\underset{\text{Acetophenon}}{C_6H_5.\overset{\displaystyle CH_3}{\underset{\displaystyle CO}{|}}} \xrightarrow{HCN} \underset{\text{Oxynitril}}{C_6H_5.\overset{\displaystyle CH_3}{\underset{\displaystyle CN}{C.OH}}} \xrightarrow{2\,H_2O} \underset{\text{Atrolactinsäure}}{C_6H_5.\overset{\displaystyle CH_3}{\underset{\displaystyle COOH}{C.OH}}}$$

Für die Tropasäure bleibt dann die Formel I übrig. Ihre Synthese gelingt in folgender Weise. Atrolactinsäure verwandelt sich beim Kochen mit concentrirter Salzsäure in Wasser und Atropasäure, die beim Er-

[1]) Ann. Chem. Pharm. **195**, 145 (1879). — [2]) Ber. deutsch. chem. Ges. **13**, I, 373 (1880); Ann. Chem. Pharm. **217**, 74 (1883). — [3]) Ber. deutsch. chem. Ges. **14**, I, 1352 (1881).

hitzen mit wässeriger Salzsäure Chlorwasserstoff aufnimmt, unter Bildung von β-Chlorhydratropasäure. Letztere geht, mit Kaliumcarbonatlösung gekocht, in Tropasäure über:



Auch durch Addition von unterchloriger Säure zu Atropasäure und Reduction der gebildeten β-Oxy-α-chlor-α-phenylpropionsäure wird die Umwandlung der Atrolactinsäure in Tropasäure bewirkt[1]).

Nachdem die hydrolytische Spaltung des Atropins ausgeführt war, fehlte es nicht an Versuchen, das Alkaloid aus den beiden Componenten aufzubauen. Dies gelang im Jahre 1879 Ladenburg[2]) durch längere Behandlung von tropasaurem Tropin mit verdünnter Salzsäure auf dem Wasserbade, wobei die Reaction in folgendem Sinne verläuft:

$$C_8H_{15}NO + C_9H_{10}O_3 = C_{17}H_{23}NO_3 + H_2O.$$

Das Product zeigte alle Eigenschaften des natürlichen Atropins. Es war dies die erste künstliche Darstellung eines natürlich vorkommenden Alkaloids. Doch lag hier noch keine totale Synthese vor.

(42) Sowohl die natürlich vorkommende, wie die durch obige Reaction künstlich dargestellte Base ist inactiv. Das Vorhandensein eines asymmetrischen Kohlenstoffatomes in der Tropasäure bot die Möglichkeit, die Säure in die activen Componenten zu spalten und somit zu optisch activen Atropinen zu gelangen. Die Spaltung der Tropasäure ist von Ladenburg und Hundt[3]) vermittelst des Chininsalzes ausgeführt worden. Aus den activen Componenten wurden dann die folgenden activen Atropine durch Abdampfen mit verdünnter Salzsäure dargestellt.

d-Atropin, $C_{17}H_{23}NO_3$, bleibt zunächst als allmählich krystallisirendes Oel zurück. Durch Auflösen in heissem Alkohol und Eingiessen in die fünffache Menge Wasser entstehen weisse, glänzende

[1]) Ladenburg u. Rügheimer, Ber. deutsch. chem. Ges. **13**, I, 373 (1880); Spiegel, ibid. **14**, I, 236 (1881); Kraut u. Merling, ibid. **14**, I, 330 (1881); Ann. Chem. Pharm. **209**, 3 (1881). — [2]) Ber. deutsch. chem. Ges. **12**, I, 941 (1879); **13**, I, 104 (1880); Ann. Chem. Pharm. **217**, 78 (1883). — [3]) Ber. deutsch. chem. Ges. **22**, II, 2590 (1889).

Nadeln, die optisch activ und rechtsdrehend sind, und bei 110 bis 111° schmelzen.

Das Goldsalz, $(C_{17}H_{23}NO_3 . HCl)AuCl_3$, fällt ölig aus, krystallisirt aber allmählich in glanzlosen, tief gelben Krystallen, die bei 146 bis 147° schmelzen.

l-Atropin bildet ein krystallinisches Pulver vom Schmelzpunkt 111°. Das Goldsalz tritt in glänzenden Krystallschuppen auf, die bei 146° schmelzen.

Durch Anwendung anderer Säuren statt Tropasäure ist Ladenburg zu anderen Estern des Tropins gelangt, die er mit dem gemeinsamen Namen Tropeïne bezeichnete. Diese künstlichen Alkaloide werden unten bei Tropin näher beschrieben.

Tropin, $C_8H_{15}NO$.

(43) Viel später, als die Constitution der Tropasäure aufgeklärt wurde, und zwar erst in den letzten Jahren, ist es gelungen, einen einigermaassen sicheren Einblick in die Constitution des zweiten Spaltungsproductes des Atropins, des Alkohols Tropin, zu gewinnen.

Tropin wurde, wie oben erwähnt, zuerst von Kraut (1863) beim Verseifen des Atropins mit Barythydrat beobachtet. Später erhielten es Ladenburg[1]) als Spaltungsproduct des Hyoscyamins und Merling[2]) aus Belladonnin, beim Erhitzen desselben mit Barythydrat[3]).

Die Base krystallisirt aus absolutem Aether in grossen, bei 63°[4]) schmelzenden Tafeln und siedet bei 229° (Ladenburg). Sie ist in Wasser und Alkohol sehr leicht löslich und bleibt, da sie stark hygroskopisch ist, beim Verdunsten dieser Solventien ölig zurück. Die Lösungen reagiren stark alkalisch. Specifisches Gewicht $d_4^{76} = 1{,}0392$.

Das Platinsalz, $(C_8H_{15}NO . HCl)_2PtCl_4$, bildet aus Wasser grosse, orangegelbe Tafeln oder Säulen des monoklinen Systems, die in warmem Wasser leicht, in Alkohol unlöslich sind und unter Zersetzung bei 198 bis 200° schmelzen (Schmidt).

Das Goldsalz, $(C_8H_{15}NO . HCl)AuCl_3$, scheidet sich beim langsamen Verdunsten in grossen, gelben, tafelförmigen Krystallen ab, die bei 210 bis 212° unter Zersetzung schmelzen und bei längerer Aufbewahrung ihre Durchsichtigkeit verlieren.

Das Pikrat, $C_8H_{15}NO . C_6H_2(NO_2)_3 . OH$, ist ein gelber Niederschlag, der aus kochendem Wasser in gelben Nadeln krystallisirt.

Die Constitution des Tropins.

(44) Die Kenntniss der Structur des Tropins verdanken wir den eingehenden Arbeiten von Ladenburg, Merling und Willstätter.

[1]) Ann. Chem. Pharm. 206, 292 (1881). — [2]) Ber. deutsch. chem. Ges. 17, I, 381 (1884). — [3]) Ladenburg und Roth, ibid. 17, I, 152 (1884). — [4]) Schmidt, Ann. Chem. Pharm. 208, 214 (1881).

Der Erstgenannte zeigte zunächst[1]), dass das Tropin den Stickstoff in tertiärer Bindung enthält, da der Körper nur 1 Mol. Aethyljodid aufzunehmen vermag, was auch früher Kraut[2]) beobachtet hatte, und da er ferner mit salpetriger Säure nicht reagirt und sich gegen das Chlorid der Tropasäure indifferent verhält. Der Umstand, dass Atropin beim Destilliren mit Natronkalk ausser einem bei 114° siedenden Kohlenwasserstoff Tropiliden, C_7H_8, Methylamin in grosser Menge (Ladenburg[3]) bildet:

$$\underset{\text{Tropin}}{C_8H_{15}NO} = \underset{\text{Tropiliden}}{C_7H_8} + H_2O + \underset{\text{Methylamin}}{NH_2.CH_3},$$

liess vermuthen, dass es eine Methylgruppe an Stickstoff gebunden enthält. Dies wurde von Merling[4]) bewiesen, welchem es gelang, dem Tropin durch Oxydation mittelst Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung ein Methyl zu entziehen, unter Bildung der secundären Stammbase des Tropins, des Tropigenins:

$$\underset{\text{Tropin}}{C_7H_{12}O{:}N.CH_3} + 3O = \underset{\text{Tropigenin}}{C_7H_{12}O{:}NH} + CO_2 + H_2O.$$

Dass das Tropigenin ein secundäres Amin ist, geht aus seiner Ueberführbarkeit in eine Nitrosoverbindung hervor, sowie aus dem Umstande, dass es vermittelst Methyljodid in Tropin zurückverwandelt werden kann:

$$\underset{\text{Tropigenin}}{C_7H_{12}O{:}NH} + CH_3J = \underset{\text{Tropinhydrojodid}}{C_7H_{12}O{:}N(CH_3).HJ}.$$

Da der Stickstoff im Atropin tertiär gebunden ist, kann er die Verknüpfung des Tropasäurerestes mit dem Tropin nicht vermitteln. Diese Function übernimmt der Sauerstoff, d. h. Tropin ist ein Alkohol und die Tropeïne, wie das Atropin, sind Ester.

Für die Alkoholnatur des Tropins sprechen folgende Thatsachen: Ladenburg[5]) konnte zuerst nachweisen, dass Tropin beim Erhitzen mit rauchender Salzsäure und Eisessig auf 180°, besser mit concentrirter Schwefelsäure und Eisessig auf 165°, 1 Mol. Wasser abspaltet, unter Bildung einer sauerstofffreien, bei 162° siedenden Base, des Tropidins, $C_8H_{13}N$:

$$C_8H_{15}ON = H_2O + C_8H_{13}N.$$

Tropidin enthält eine Aethylenbindung, da es nach Einhorn[6]), welcher diesen Körper auch beim Erhitzen des aus Cocaïn stammenden Anhydroecgonins (siehe dieses) mit Salzsäure erhielt, sowohl 1 Mol. Bromwasserstoff, wie 1 Mol. Brom aufzunehmen vermag.

Auch in anderer Weise gelang es Ladenburg, das Tropin in Tropidin überzuführen, nämlich beim Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure

---

[1]) Ann. Chem. Pharm. 217, 74 (1883). — [2]) Ibid. 133, 91 (1865). — [3]) Ibid. 217, 115. — [4]) Ibid. 216, 340 (1883). — [5]) Loc. cit., S. 117; Ber. deutsch. chem. Ges. 12, 944 (1879). — [6]) Ibid. 23, II, 2893 (1890).

und Phosphor auf 140°. Gleich anderen Alkoholen tauscht es dabei zunächst die Hydroxylgruppe gegen Jod aus, und es entsteht der als Tropinjodür bezeichnete Körper $C_8H_{15}NJ_2$, welches nichts anderes als das jodwasserstoffsaure Salz des dem Tropin entsprechenden Jodids ist, entstanden nach der Gleichung:

$$C_8H_{14}(OH)N + 2HJ = C_8H_{14}JN.HJ + H_2O.$$

Dieses Jodid zerfällt beim Erhitzen für sich auf 150° in Tropidin und Jodwasserstoffsäure:

$$\underset{\text{Tropinjodür}}{C_8H_{14}JN.HJ} = \underset{\text{Tropidin}}{C_8H_{13}N} + 2HJ.$$

Tropidin ist andererseits in Tropin überführbar, was Ladenburg beim Behandeln mit Bromwasserstoff bei niedriger Temperatur gelang[1]).

Nach der Entdeckung dieser Umwandlungen konnte kein Zweifel über die Natur des Tropins als Alkohol mehr obwalten. Als secundärer Alkohol wurde Tropin jüngst durch die von Willstätter[2]) und gleichzeitig von Ciamician und Silber[3]) ausgeführte Oxydation des Tropins zu dem zugehörigen Keton, dem Tropinon, charakterisirt:

$$C_8H_{14}(OH)N + O = C_8H_{13}ON + H_2O.$$

Eine weitere von Ladenburg[4]) beobachtete Thatsache war längere Zeit für die Auffassung des Tropins als Pyridinderivat entscheidend. Durch Erhitzen von Tropidin mit viel Brom auf 165° erhielt er nämlich das Dibrompyridin, $C_5H_3Br_2N$, welches Hofmann[5]) in ähnlicher Weise aus Piperidin gewonnen hatte; zugleich entstand Aethylenbromid. Der Verlauf der Reaction wurde deshalb in folgender Weise veranschaulicht:

$$\underset{\text{Tropidin}}{C_8H_{13}N} + 4Br_2 = \underset{\text{Dibrompyridin}}{C_5H_3Br_2N} + \underset{\text{Aethylenbromid}}{C_2H_4Br_2} + CH_3Br + 3HBr.$$

Da Ladenburg später[6]) auch auf einem anderen Wege zu einem Pyridinderivat gelangte, schien jeder Zweifel, dass Tropin ein hydrirtes Pyridinderivat sei, beseitigt, zumal da zu dieser Zeit die Auffassung allgemein herrschte, dass alle Alkaloide Abkömmlinge des Pyridins seien.

Ladenburg fand nämlich, dass das aus Tropinjodür (siehe oben) durch Reduction entstehende Hydrotropidin, $C_8H_{15}N$, in Form seines salzsauren Salzes der Destillation unterworfen, die an Stickstoff gebundene Methylgruppe abspaltet, unter Bildung des Norhydrotropidins:

$$C_7H_{12}N.CH_3.HCl = C_7H_{12}NH + CH_3Cl.$$

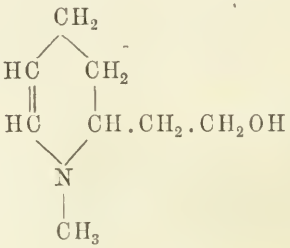
---

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 23, II, 1780, 2225 (1890). — [2]) Ibid. 29, I, 393 (1896). — [3]) Ibid. 29, I, 490 (1896). — [4]) Ann. Chem. Pharm. 217, 144 (1883). — [5]) Ber. deutsch. chem. Ges. 12, I, 988 (1879). — [6]) Ibid. 20, I, 1647 (1887).

Diese Base geht, mit Zinkstaub destillirt, in α-Aethylpyridin über:

$$C_7H_{12}NH = C_5H_4(C_2H_5)N + 2H_2.$$

Auf Grund dieser Thatsachen stellte Ladenburg für Tropin die Formel

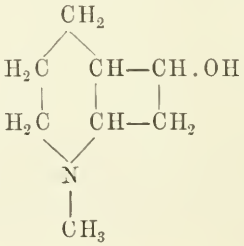


eines primären n-Methyltetrahydro-α-äthylpyridylalkins auf, die auch fast allgemein angenommen wurde.

(45) Mit dieser Formel liess sich indess die von Merling[1]) aufgefundene Thatsache nicht vereinigen, dass Tropin beim Oxydiren mit Chromsäure in eine zweibasische Säure, die Tropinsäure, übergeführt wird:

$$C_8H_{15}ON + 4O = C_6H_{11}\left[<\begin{matrix}CO_2H\\CO_2H\end{matrix}\right]N + H_2O.$$

Merling stellte daher für das Tropin den folgenden vorläufigen Ausdruck auf:



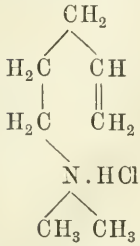
Einige andere Umwandlungen in der Tropin- resp. Tropidinreihe zeigten sich indess sowohl mit dieser Formulirung, wie mit der Auffassung Ladenburg's unvereinbar.

Merling hatte früher nachgewiesen[2]), dass das sogenannte Dimethylpiperidin (Butallylcarbindimethylamin) durch Destillation im Salzsäurestrome in n,α-Dimethylpyrrolidin übergeht, nicht in n-Methylpiperidin, wie Hofmann früher[3]) angenommen hatte. Nach der Auffassung Merling's findet die Reaction in folgender Weise statt:

---

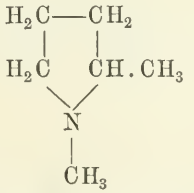
[1]) Ann. Chem. Pharm. **216**, 348 (1883). — [2]) Ibid. **264**, 310 (1891). — [3]) Ber. deutsch. chem. Ges. **14**, I, 659 (1881).

Dimethylpiperidin-hydrochlorid



$=$

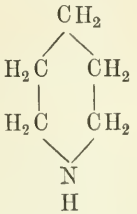
n, α-Dimethylpyrrolidin



$+ CH_3Cl$

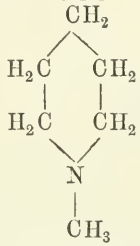
Dimethylpiperidin entsteht seinerseits aus Piperidin resp. n-Methylpiperidin unter Anwendung der Hofmann'schen Aufspaltungsreaction[1]) für Piperidinbasen (Bd. VII, S. 303):

Piperidin



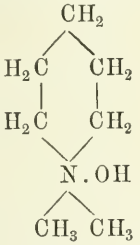
$CH_3J \rightarrow$

n-Methylpiperidin



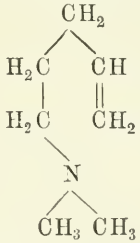
$CH_3J + AgOH \rightarrow$

Dimethylpiperidiniumhydroxyd



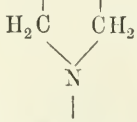
$-H_2O \rightarrow$

Dimethylpiperidin



Durch diese Reactionen lässt sich also über Dimethylpiperidin eine Umwandlung des Piperidins resp. n-Methylpiperidins in ein n-Methylpyrrolidinderivat durchführen.

Andere ähnliche Versuche führten Merling zu der Auffassung, dass auch die vom Piperidin durch Eintritt von Alkoholradicalen sich ableitenden Basen, welche in den $\alpha\alpha'$-Stellen unbesetzt sind, also den Atomcomplex

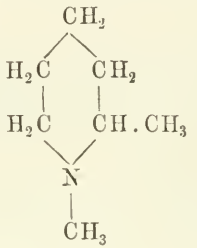


[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. **14**, I, 494, 659 (1881); vergl. Ladenburg, ibid. **14**, 1, 1346 (1881); **15**, I, 1024 (1882); **16**, II, 2057 (1883).

enthalten, sämmtlich der gleichen Umwandlung in Pyrrolidinbasen fähig sind.

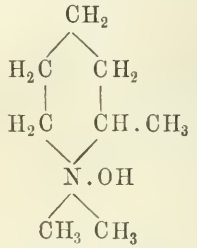
Dagegen findet beim Aufspalten eines α-substituirten Piperidinderivates, z. B. des n-Methyl-α-pipecolins, und beim erneuten Schliessen des cyklischen Kernes die Rückbildung des Piperidinringes statt. Es wird nämlich das ursprüngliche n-Methyl-α-pipecolin zurückgebildet:

n-Methyl-α-pipecolin

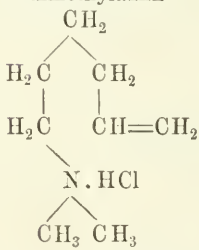


$CH_3J + AgOH \rightarrow$

n-Dimethyl-α-pipecolinammoniumhydroxyd



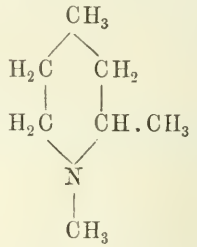
Butallylmethylcarbindimethylamin



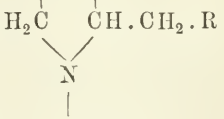
$+ HCl$
$- H_2O \rightarrow$

$- CH_3Cl \rightarrow$

n-Methyl-α-pipecolin



Merling schliesst hieraus, dass diese Vorgänge dazu dienen können, zu entscheiden, ob gegebenen Falls eine α-homologe Piperidinbase vorhanden ist oder nicht. Das aus einem α-substituirten Piperidinabkömmling durch zweimalige Methylirung entstehende Ammoniumhydroxyd wird beim Erhitzen die Spaltung in eine ungesättigte Base vom Typus des Butallylmethylcarbindimethylamins erleiden. Durch Einwirkung von Chlorwasserstoff wird dieses dann in die Ausgangsbase resp. deren n-Methylderivat übergeführt. Allgemein würde also die Rückbildung des Piperidinkörpers bei einer ursprünglichen Atomgruppirung



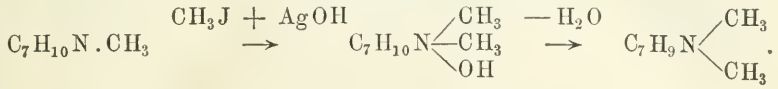
stattfinden, worin R ein einwerthiges, gesättigtes Alkoholradical ist.

Nun verwandelt sich, wie Merling ferner zeigte[1]), das aus

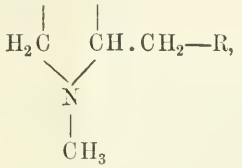
[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 24, II, 3108 (1891).

Tropidin erhältliche Tropidinmethylammoniumhydroxyd beim Kochen der wässerigen Lösung glatt in Wasser und α-Methyltropidin:

Tropidin — Tropidinmethylammoniumhydroxyd — α-Methyltropidin



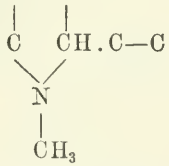
Dem α-Methyltropidin entspricht in den obigen Umsetzungen das aus Piperidin erhältliche Dimethylpiperidin (Butallylcarbindimethylamin) und das beim Aufspalten des n-Methyl-α-pipecolins gebildete Butallylmethylcarbindimethylamin. Es wird durch Chlorwasserstoff in Tropidin zurückverwandelt. Folglich enthält Tropidin die Atomgruppe:



was weder mit der von Ladenburg, noch mit der von Merling früher formulirten Auffassung im Einklange steht.

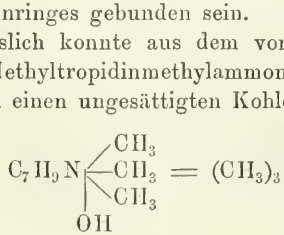
Dieser Umstand wurde beim Aufstellen einer neuen Formel verwerthet.

Aus der S. 74 erwähnten Ueberführung des Norhydrotropidins in Aethylpyridin folgt, dass die mit dem α-Kohlenstoff des hydrirten Pyridinringes verbundene Atomgruppe zwei Kohlenstoffatome enthalten muss, im Sinne des Symbols:



Ferner war die oben (S. 74) genannte Bildung der Tropinsäure für die Constitutionsbestimmung von Wichtigkeit. Die in α-Stellung vorhandene Kette von zwei Kohlenstoffatomen muss, da Tropinsäure zweibasisch ist, gleichzeitig an zwei verschiedene Kohlenstoffatome des Piperidinringes gebunden sein.

Schliesslich konnte aus dem von Merling nachgewiesenen Zerfall des α-Methyltropidinmethylammoniumhydroxyds in Trimethylamin, Wasser und einen ungesättigten Kohlenwasserstoff, das Tropiliden:

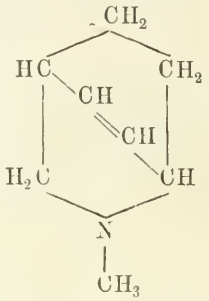


geschlossen werden, dass die Atomgruppe

$$>CH.CH_2.N(CH_3)_2$$

im α-Methyltropidin vorhanden sein muss.

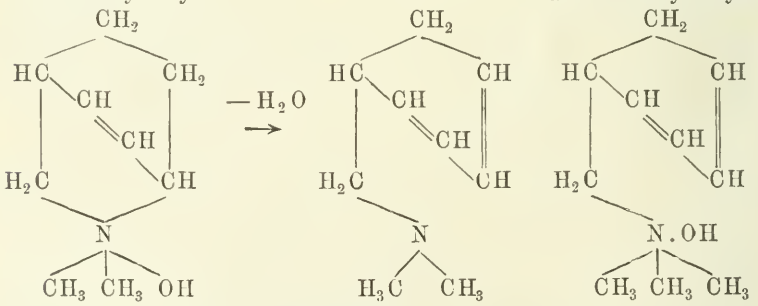
Auf diese Ergebnisse gestützt, stellte Merling für Tropidin die Formel



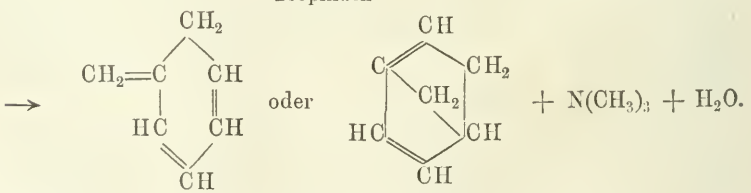
auf. Der Körper erscheint dadurch als eine Combination von Tetrahydrobenzol mit Methylpiperidin.

Der Abbau des Tropidins zu α-Methyltropidin, sowie die Spaltung des α-Methyltropidinmethylammoniumhydroxyds zu Tropiliden würde somit in folgender Weise stattfinden:

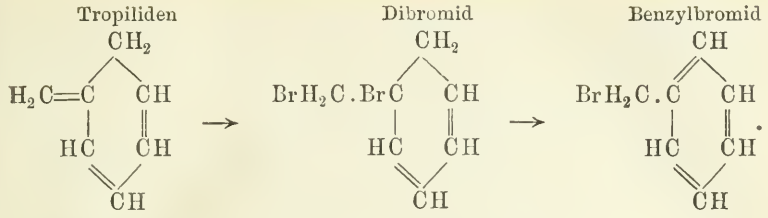
Methyltropidin-ammoniumhydroxyd — α-Methyltropidin — α-Methyltropidinmethyl-ammoniumhydroxyd



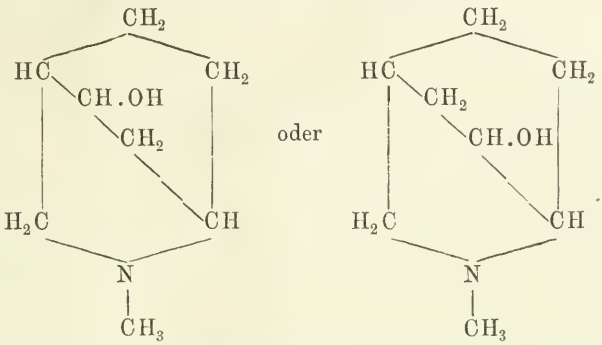
Tropiliden



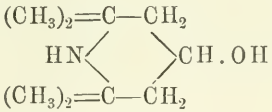
Hiernach wäre das Tropiliden ein Methylendihydrobenzol. In der That geht es beim Erhitzen seines Dibromids, $C_7H_8Br_2$, im Wasserbade in Benzylbromid über, was sich durch nachstehende Formeln veranschaulichen liesse:



Dem Tropin käme eine der beiden Formeln zu:

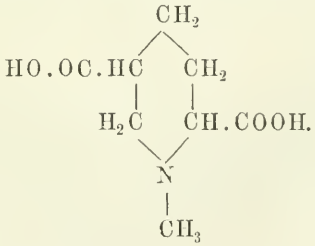


Merling hielt die erstere, mit dem Hydroxyl in p-Stellung zum Stickstoff, für wahrscheinlicher, weil die von E. Fischer aus Triacetonamin gewonnene Base:



mit Phenylglycolsäure esterificirt, ausgesprochene *Mydriasis* erzeugt[1]).

Die Tropinsäure wäre dann in folgender Weise constituirt:



(46) Der Auffassung von Merling hatten sich die meisten Chemiker angeschlossen, da diese Interpretation nicht nur das chemische Verhalten der Verbindungen der eigentlichen Tropingruppe, sondern auch dasjenige des nahe verwandten Ecgonins (siehe dieses) in

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 16, I, 1604 (1883)

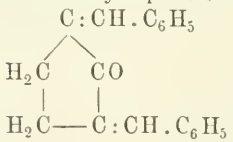
befriedigender Weise zu erklären schien. Dem gegenüber ist aber hervorzuheben, dass Ladenburg bis in die letzte Zeit an seiner Auffassung festhielt, nach welcher Tropin ein Tetrahydropyridinderivat mit offener, hydroxylirter Seitenkette wäre [1]).

Auf diesem Standpunkte blieb die Frage über die Constitution des Tropins bis zum Jahre 1897 stehen. Zu dieser Zeit machte Willstätter [2]) die Beobachtung, dass sich das oben (S. 73) erwähnte, durch Oxydation von Tropin entstehende Keton Tropinon wie ein Ringketon mit der Atomgruppirung $-CH_2.CO.CH_2-$ verhält. Durch die Untersuchungen von Wallach [3]), sowie von Vorländer und Hobohm [4]) ist gezeigt worden, dass in den cyklischen Ketonen die in Nachbarschaft zum Carbonyl stehenden Methylengruppen ihren Wasserstoff ebenso leicht, z. B. gegen Benzalgruppen, austauschen, wie nach den Untersuchungen von Claisen die Ketone mit offener Kette. Aehnlich wie z. B. Aceton, nehmen unter anderen Cyklopentanon und Cyklohexanon in alkalischer Lösung zwei Benzalgruppen auf, unter Bildung von Dibenzalcyklopentan resp. -cyklohexan, nach den Gleichungen:

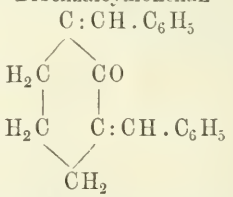
$$C_5H_8O + 2\,CHO.C_6H_5 = C_3H_4O(:CH.C_6H_5)_2 + 2\,H_2O;$$
$$C_6H_{10}O + 2\,CHO.C_6H_5 = C_6H_6O(:CH.C_6H_5)_2 + 2\,H_2O.$$

Den gebildeten Körpern kommen folgende Structurformeln zu:

Dibenzalcyklopentan



Dibenzalcyklohexan



Dagegen liefern z. B. Campher und Menthon, die nur eine einzige Methylengruppe dem Carbonyl benachbart enthalten, nur die entsprechenden Monobenzalverbindungen, $C_{10}H_{14}O(:CH.C_6H_5)$ resp. $C_{10}H_{16}O(:CH.C_6H_5)$.

Wie Cyklopentanon und Cyklohexanon verhält sich nun nach Willstätter das Tropinon, welches ausserordentlich leicht — sogar ohne intermediäre Bildung der bei jenen Ketonen zuerst auftretenden Monobenzalverbindungen — unter dem condensirenden Einflusse der gasförmigen Salzsäure in Dibenzaltropinon übergeht:

Tropinon Dibenzaltropinon

$$C_8H_{13}ON + 2\,CHO.C_6H_5 = C_8H_9(CH:C_6H_5)_2ON + 2\,H_2O.$$

Ausserdem tritt Tropinon mit anderen Körpern zusammen, deren Anlagerung nach den Untersuchungen von Claisen die Nachbarschaft

---

[1]) Vergl. z. B. Ber. deutsch. chem. Ges. **26**, I, 1064 (1893); **29**, I, 421 (1896). — [2]) Ibid. **30**, I, 731; III, 2679 (1897). — [3]) Ibid. **29**, II, 1595; III, 2955 (1896). — [4]) Ibid. **29**, II, (1836).

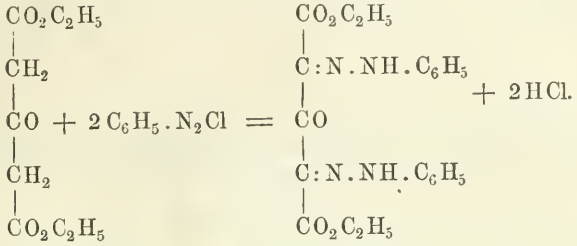
von Carbonyl- und Methylengruppen charakterisirt. So condensirt es sich mit zwei Moleculen Oxalester[1]) in Gegenwart von Natriumäthylat:

$$C_8H_{13}ON + 2\,RO.CO.CO.OR = C_8H_9(CO.COOR)_2ON + 2\,ROH,$$

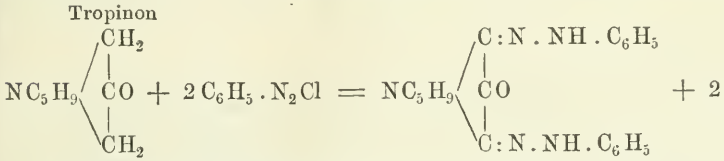
und mit Amylnitrit[2]) entsteht das Diisonitrosotropinon:

$$C_8H_{13}ON + 2\,NO.OC_5H_{11} = C_8H_9(:NOH)_2ON + 2\,C_5H_{11}OH.$$

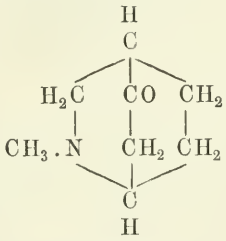
Schliesslich greifen zwei Molecule Diazobenzol, ganz wie bei dem Acetondicarbonsäureester [v. Pechmann, Jenisch und Vanino[3])]:



in das Molecul des Tropinons ein, unter Bildung eines Diphenylhydrazons:



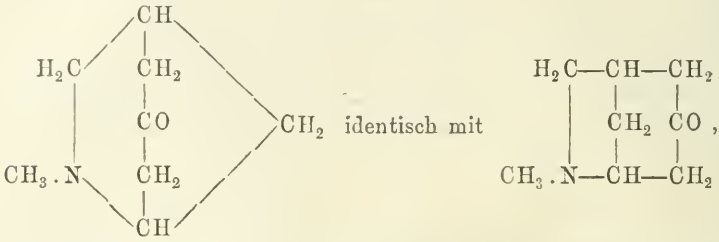
Aus den obigen Reactionen des Tropinons zieht Willstätter den Schluss, dass die Carbonylgruppe nicht, wie in der Formel von Merling:



an ein secundäres und ein tertiäres Kohlenstoffatom gebunden sein kann, sondern zwei secundären Kohlenstoffatomen resp. Methylengruppen benachbart sein muss. Es wäre also im Tropinon die Brücke $-CH_2-CO-CH_2-$ vorhanden. Dadurch wird der Grundgedanke Merling's, dass die Tropinkörper einen combinirten alicyklischen und stickstoffhaltigen Ring enthalten, nicht berührt. Diese Annahme wäre

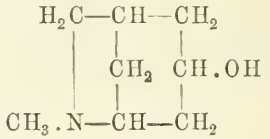
[1]) Vergl. Claisen und Stylos, Ber. deutsch. chem. Ges. **20**, II, 2188 (1887); Claisen, ibid. **24**, I, 111 (1891). — [2]) Claisen und Manasse, ibid. **20**, I, 656 u. II, 2194 (1887); **22**, I, 526 (1889); Ann. Chem. Pharm. **274**, 71 (1893). — [3]) Ber. deutsch. chem. Ges. **24**, II, 3255 (1891); **25**, II, 3190 (1892); **27**, I, 219 (1894).

nur dahin abzuändern, dass sich das Molecul aus einem Hexamethylenring und einem Pyrrolidinring zusammensetzt, im Sinne folgender Formel für Tropinon:



in welcher also ein siebengliedriger, stickstoffhaltiger Ring vorkommt.

Die Formeln der übrigen Tropinkörper wären entsprechend abzuändern. Demnach würde dem Tropin selbst die Formel:



zuzuschreiben sein.

(47) Aber auch die obigen Ausdrücke haben sich nicht als genügend erwiesen. Willstätter nahm die Gegenwart eines Hexamethylenringes an mit Rücksicht auf die Verwandlung verschiedener Derivate des Tropins und Ecgonins in ungesättigte Benzolderivate und ferner, weil das Jodmethylat des Tropinsäureesters beim Erhitzen mit Kali auf 245° Adipinsäure, $C_6H_{10}O_4$, liefert [1]). Die weiteren Arbeiten Willstätter's brachten aber neue Thatsachen, welche mit obiger Formulirung nicht vereinbar sind.

Wird das Tropinsäureesterjodmethylat mit ätzenden oder kohlensauren Alkalien behandet, so erleidet es die Hofmann'sche Aufspaltung. Es wird in Jodwasserstoff und den Ester einer offenkettigen, zwei Methylgruppen am Stickstoff enthaltenden ungesättigten Säure, den Dimethylester der Methyltropinsäure, $(CH_3)_2N.C_5H_7(CO_2CH_3)_2$, gespalten:

$$JCH_3.CH_3N < C_5H_8(CO.OCH_3)_2 - HJ$$
$$= (CH_3)_2N.C_5H_7(CO.OCH_3)_2.$$

Letzterer Körper addirt weiter ein Molecul Methyljodid unter Bildung der Verbindung $J(CH_3)_3N.C_5H_7(CO_2CH_3)_2$, welche beim Kochen mit Alkalien in wässeriger Lösung in folgender Weise zu einer ungesättigten, zweibasischen Säure aufgespalten wird:

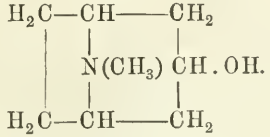
$$J(CH_3)_3N.C_5H_7(CO_2CH_3)_2 + KOH + H_2O$$
$$= N(CH_3)_3 + C_5H_6(CO_2H)_2 + KJ + 2CH_3OH.$$

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 28, III, 3273 (1895).

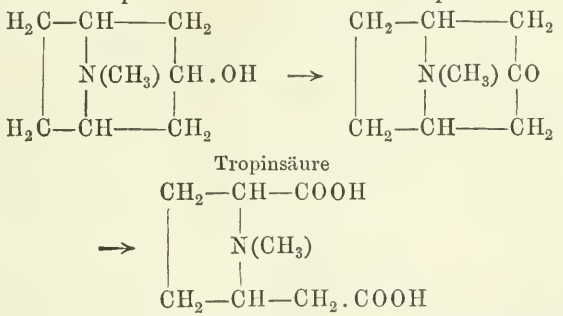
Diese Säure, welche Willstätter Piperylencarbonsäure nennt, nimmt [1]) bei der Einwirkung von Natriumamalgam in alkalischer Lösung vier Wasserstoffatome auf, unter Bildung von normaler Pimelinsäure:

$$C_5H_6(CO_2H)_2 + 4H = HO.CO.CH_2.CH_2.CH_2.CH_2.CH_2.CO_2H.$$

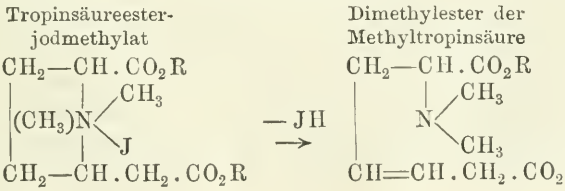
Hieraus folgt, dass die Tropinkörper eine aus sieben Kohlenstoffatomen bestehende, fortlaufende Kette enthalten. Dieser wichtigen Thatsache wird durch die folgende Formel für Tropin Rechnung getragen:



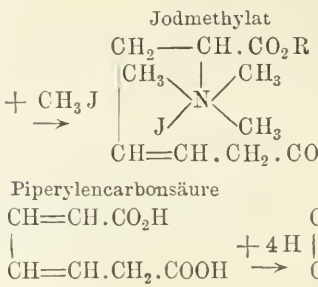
Hiernach wäre ein Kohlenstoffsiebenring vorhanden und die Tropinsäure, welche durch Oxydation von Tropin unter intermediärer Bildung von Tropinon entsteht, wäre eine n-Methylpyrrolidin-α-carbonsäure-α_1-essigcarbonsäure:



Der Abbau der Tropinsäure zu Pimelinsäure, mit welcher Reaction die spätere Ueberführung des Ecgonins (der Tropincarbonsäure) in Suberon oder Cycloheptanon seitens Willstätter [2]) in guter Uebereinstimmung steht, hat also folgende Zwischenstufen durchzumachen:



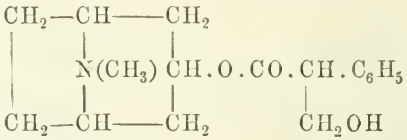
[1]) Willstätter, Ber. deutsch. chem. Ges. 31, II, 1535 (1898). — [2]) Ibid. 31, II, 2498 (1898).



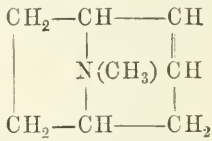
Wie ersichtlich, stellt Tropin nach dieser Auffassung eine Combination eines Pyrrolidinringes mit einem Piperidinring dar, denen der Stickstoff gemeinsam ist. Dies steht mit dem Abbau der Tropinkörper einerseits in Pyridinderivate, andererseits in Abkömmlinge des völlig hydrirten Pyrrols in bester Uebereinstimmung.

Nach obiger Tropinformel wären die Formeln der übrigen Tropinkörper entsprechend abzuändern. Dem Atropin oder Tropasäuretropinester käme z. B. folgende Formel zu:

Atropin nach Willstätter:



dem Tropidin die Formel:



Ob diese zur Zeit wahrscheinlichsten Ausdrücke den Thatsachen in jeder Hinsicht entsprechen, wird sich erst durch die totale Synthese des Tropins entscheiden lassen.

Die Tropeïne.

(48) Oben wurde schon das Atropin als Tropeïn bezeichnet, worunter man nach Ladenburg die Säureester des Tropins versteht. Wie es unschwer gelingt, die Tropasäure mit diesem Alkohol durch längeres Abdampfen mit verdünnter Salzsäure im Wasserbade in Verbindung zu bringen (S. 70), so reagiren auch andere Säuren ähnlich. Folgende wichtigeren Tropeïne seien hier nach Ladenburg[1]) angeführt:

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 12, I, 941 (1879); 13, I, 104 (1880); Ann. Chem. Pharm. 217, 82 (1883).

Benzoyltropeïn, $C_{15}H_{19}NO_2 + 2H_2O$, bildet sich beim Eindampfen von Benzoësäure und Tropin mit verdünnter Salzsäure. Derselbe Ester entsteht auch aus Tropin und Benzoylchlorid [Buchheim [1])]. Er krystallisirt in seideglänzenden Blättchen, die lufttrocken bei 58° schmelzen. Wasserfrei bildet der Körper eine krystallinische, narcotisch riechende Masse vom Schmelzpunkt 41 bis 42°. Er ist giftig, aber ohne mydriatische Wirkung.

Phenylacettropeïn, $C_{16}H_{21}NO_2$. Zu seiner Darstellung werden die Componenten, Phenylessigsäure und Tropin, am besten in sehr verdünnter Lösung angewandt. Es stellt ein narcotisch riechendes Oel dar.

Cinnamyltropeïn, $C_{17}H_{21}NO_2$, aus Zimmtsäure und Tropin in gewöhnlicher Weise erhalten, krystallisirt beim Ausspritzen der alkoholischen Lösung mit Wasser in kleinen, bei 70° schmelzenden Blättchen.

Das Tropeïn der Atropasäure ist mit dem in *Atropa Belladonna* aufgefundenen Atropamin oder Apoatropin (siehe dieses) identisch.

(49) Homatropin oder Phenylglycolyltropeïn, $C_{16}H_{21}NO_3$, ist neben Atropin und Hyoscyamin die wichtigste Verbindung der Tropeïngruppe. Es wird in Form seines in rhombischen Platten krystallisirenden Hydrobromids, $C_{16}H_{21}NO_3 . HBr$, isolirt. Die freie Base hinterbleibt zuerst als Oel, welches durch Einimpfen eines Krystalls erstarrt. Aus absolutem Aether krystallisirt es in glashellen Prismen, welche mit Wasser zerfliesslich sind und bei 95,5 bis 98,5° schmelzen.

Als Hydrobromid hat sich das Homatropin nach den Untersuchungen von Völkers und seiner Schüler [2]) als ebenso energisch erweiternd auf die menschliche Pupille, wie das Atropin gezeigt. Da die mydriatische Wirkung schon nach 20 Stunden verschwindet, während die des Atropins sechs bis neun Tage dauert, das Homatropin ferner ein weit schwächeres Gift ist als Atropin, so hat es Eingang in die Augenheilkunde gefunden.

Pseudoatropin oder Atrolactyltropeïn, $C_{17}H_{23}NO_3$, mit Atropin isomer, bildet sich, wenn man Atrolactinsäure, $C_6H_5 . C(CH_3)(OH)(CO_2H)$ (vergl. S. 69), und Tropin im Wasserbade mit verdünnter Salzsäure behandelt. Es krystallisirt aus Wasser in glänzenden, bei 119 bis 120° schmelzenden Nadeln und gleicht in seiner mydriatischen Wirkung sehr dem Atropin.

Mit Salicylsäure und den beiden übrigen Oxybenzoësäuren bildet Tropin folgende Ester von der Formel $C_{15}H_{19}NO_3$:

Salicyltropeïn, weisse, glänzende Nadeln, Schmelzpunkt 58 bis 60°.

---

[1]) Jahresber. *1876*, 830. — [2]) Ann. Chem. Pharm. 217, 86 (1883).

m-Oxybenzoyltropeïn, zu Rosetten vereinigte Blättchen, Schmelzpunkt 226°.

p-Oxybenzoyltropeïn, rhombische Blättchen, Schmelzpunkt 227°.

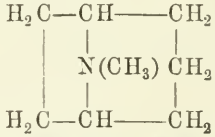
Von diesen drei Körpern ist die m-Verbindung mydriatisch activ, die o-Verbindung inactiv, die p-Verbindung nicht untersucht worden.

Die *Mydriasis* hängt nach den Untersuchungen von Ladenburg und Völkers nicht allein von dem Vorhandensein des Tropinrestes ab. Um sie hervorzurufen, muss derselbe mit einer Oxysäure, am besten mit der Oxygruppe, in aliphatischer Bindung vereinigt sein; doch sind auch Ausnahmen bekannt.

Aus Tropin durch Spaltung abzuleitende Verbindungen.

(50) Bei der Behandlung der Constitution des Tropins wurden schon mehrere Verbindungen genannt, die aus diesem Körper durch mehr oder weniger leicht erfolgende Umwandlungen entstehen.

Betreffs der Nomenclatur dieser Verbindungen liegen Vorschläge von Ciamician und Silber[1]), sowie von Willstätter[2]) vor. Nach dem letzteren wird die gesättigte Stammsubstanz der Gruppe, das Hydrotropidin, von der Constitution:

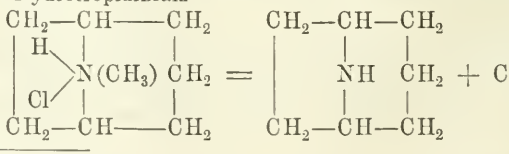


mit dem Namen Tropan bezeichnet. Nach den Principien der Genfer Commission werden z. B. die unten links erwähnten Körper in folgender Weise benannt:

Tropidin, $C_8H_{13}N$,	heisst	Tropen,
Tropin, $C_8H_{14}(OH)N$,	„	Tropanol,
Tropinon, $C_8H_{13}ON$,	„	Tropanon,
Tropigenin, $C_7H_{13}ON$,	„	Nortropanol,
Norhydrotropidin, $C_7H_{13}N$,	„	Nortropan.

Norhydrotropidin oder Nortropan, $C_7H_{13}N$, entsteht nach Ladenburg[3]) durch trockene Destillation des Hydrotropidins im Salzsäurestrome, wobei die N-Methylgruppe als Chlormethyl entweicht:

Hydrotropidinsalz



[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 29, I, 481 (1896). — [2]) Ibid. 30. III, 2692 (1897). — [3]) Ibid. 20, I, 1648 (1887); vergl. Ciamician u. Silber, ibid. 29, I, 484 (1896).

Zur Trennung von tertiären Basen wird das erhaltene Gemenge in die Nitrosoverbindung (Schmelzpunkt 139°) verwandelt, und diese im Salzsäurestrome zerlegt.

Norhydrotropidin bildet eine durchsichtige, krystallinische Masse, deren Siedepunkt bei etwa 161° und deren Schmelzpunkt bei etwa 60° liegt. Die Base besitzt einen an Tropidin erinnernden Geruch und zieht begierig Kohlensäure aus der Luft an. Sie nimmt weder beim Erhitzen mit Jodwasserstoff und Phosphor, noch mit Natrium und Alkohol oder Zinn und Salzsäure Wasserstoff auf, ein Beweis, dass sie keine Aethylenbindung enthält. Erst beim Destilliren über Zinkstaub wird sie verändert, indem sie α-Aethylpyridin liefert. Dieser Befund hat dazu geführt, das Tropin als Pyridin- (resp. Piperidin) -derivat zu erkennen.

Tropigenin oder Nortropanol, $C_7H_{13}ON$, bildet sich, wie Merling fand [1]), durch Oxydation von Tropin mit nicht zu viel Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung bei 0° [2]). Die Base wird durch mehrmaliges Ausschütteln mit Aether der Reactionsflüssigkeit entzogen und aus der ätheralkoholischen Lösung vermittelst Kohlendioxyd als Carbonat gefällt. Aus dem salzsauren Salze mittelst nicht überschüssigem Silberoxyd abgeschieden, sublimirt die Base, im Vacuum auf 100° erhitzt, in farblosen, harten Nadeln, deren Schmelzpunkt bei 161° liegt. Sie löst sich leicht in Wasser und Alkohol, schwieriger in Aether und zieht begierig Kohlensäure aus der Luft an.

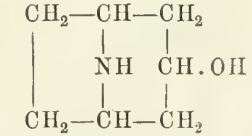
Das Goldsalz, $(C_7H_{13}NO.HCl)AuCl_3$, bildet goldgelbe Blättchen oder Körner, die in kaltem Wasser schwer, in Alkohol leicht löslich sind und bei 215 bis 216° unter Zersetzung schmelzen.

Die Benzoylverbindung, $C_7H_{12}(O.CO.C_6H_5)N$, bildet feine, bei 125° schmelzende Prismen.

Beim Kochen der alkoholischen Lösung des Tropigenins mit Methyljodid wird Tropin zurückgebildet. Es entsteht nämlich das Jodmethylat des Tropins nach der Formel:

$$C_7H_{13}NO + 2\,CH_3J = \underset{\text{Tropinjodmethylat}}{C_7H_{12}ON.CH_3.CH_3J} + HJ.$$

Nach der Auffassung von Willstätter kommt dem Tropigenin die Formel:

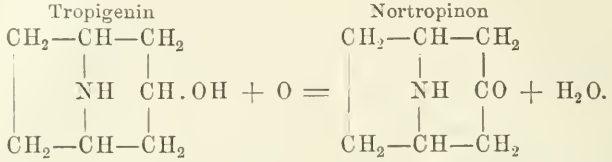


zu. Als secundäre Base bildet Tropigenin eine Nitrosoverbindung.

---

[1]) Ann. Chem. Pharm. 216, 343 (1883). — [2]) Willstätter, Ber. deutsch. chem. Ges. 29, II, 1579 (1896).

Nortropinon, $C_7H_{11}NO$, entsteht nach Willstätter[1]) durch Oxydation von Tropigenin- oder Pseudotropigeninsalz (siehe unten) mit Chromsäure:

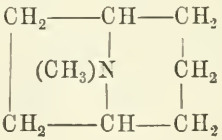


Es stellt ein langsam krystallisirendes, basisch riechendes Oel dar, welches begierig Feuchtigkeit und Kohlensäure aus der Luft anzieht und dabei leicht zerfliesst. Es krystallisirt aus Benzol auf Zusatz von Ligroin in langen, bei etwa 69 bis 70° schmelzenden Nadeln. Die Base bildet, als secundäres Amin, eine bei etwa 127° schmelzende Nitrosoverbindung, $C_7H_{10}ON.NO$, sowie ein Oxim, $C_7H_{11}(:NOH)N$, dessen Schmelzpunkt bei 181 bis 182° liegt. Durch Reduction mit Natrium und Alkohol wird das Nortropinon nicht in Tropigenin, sondern in einen neuen Alkohol, das Pseudotropigenin, zurückverwandelt, welches auch durch Oxydation des aus Hyoscin erhaltenen Pseudotropins entsteht und deshalb bei diesem Alkaloide behandelt werden soll.

(51) Hydrotropidin oder Tropan, $C_8H_{15}N$, stellt die dem Tropin entsprechende, völlig gesättigte Stammsubstanz dar, welche also, wie die folgenden Körper, an Stickstoff methylirt ist. Der Körper wurde zuerst von Ladenburg[2]) durch Einwirkung von Zinkstaub und Salzsäure auf das Tropidindihydrojodid erhalten:

$$C_8H_{14}JN.HJ + 2H = C_8H_{15}N.HJ + HJ;$$

vortheilhafter gewinnt man ihn nach Merling[3]) durch Einwirkung von Zink und Schwefelsäure auf das entsprechende Hydrobromid. Tropan siedet bei 167 bis 169°, hat tropidinähnlichen Geruch, ist in kaltem Wasser schwer löslich, aber doch löslicher als in warmem Wasser. Die Salze sind meist krystallinisch. Sein Hydrochlorid, $C_8H_{15}N.HCl$, welches zerfliessliche Nadeln bildet, geht, wie erwähnt, beim Erhitzen im Salzsäurestrome in Norhydrotropin über. Dem Hydrotropidin wird die Formel:



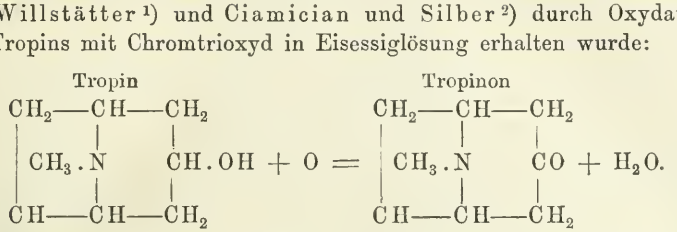
zugeschrieben.

Der dem Hydrotropidin entsprechende Alkohol ist das Tropin, welches schon beschrieben wurde. Ihm entspricht wieder das Keton:

---

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 29, II, 1581 (1896). — [2]) Ibid. 16, I, 1408 (1883). — [3]) Ibid. 25, II, 3124, Fussnote (1892).

(52) Tropinon oder Tropanon, $C_8H_{13}NO$, welches gleichzeitig von Willstätter[1]) und Ciamician und Silber[2]) durch Oxydation des Tropins mit Chromtrioxyd in Eisessiglösung erhalten wurde:



Ausserdem entsteht Tropinon durch Oxydation des isomeren ψ-Tropins[3]) (S. 98). Es wird der mit Natronlauge stark alkalisirten Flüssigkeit mit Aether entzogen und durch fractionirte Destillation und Ueberführung in das Pikrat gereinigt. Es siedet bei 224 bis 225° (corr.) ohne Zersetzung. Das Destillat erstarrt zu langen, flachen Spiessen vom Schmelzpunkt 41 bis 42°. Tropinon ist in den gebräuchlichen Solventien ungemein leicht löslich, zeigt einen eigenthümlichen basischen Geruch und ist auch bei gewöhnlicher Temperatur nicht unbeträchtlich flüchtig. Es ist stark basisch, bildet mit Salzsäure Nebel und treibt Ammoniak aus seinen Salzen aus.

Das Hydrochlorid, $C_8H_{13}ON.HCl$, krystallisirt aus Alkohol in prismatischen Krystallen, die bei 188 bis 189° unter Zersetzung schmelzen.

Das Pikrat, $C_8H_{13}ON.C_6H_2(NO_2)_3OH$, ist in siedendem Wasser leicht, in kaltem Wasser sehr schwer löslich und bildet Nadeln, deren Schmelzpunkt bei 220° liegt.

Das Oxim, $C_8H_{13}(:NOH)N$, krystallisirt aus Ligroin in feinen, bei 111 bis 112° schmelzenden Prismen.

Das Jodmethylat, $C_8H_{13}ON.CH_3J$, bildet sich unter heftiger Reaction beim Zusammenbringen der Componenten, weshalb man am besten in verdünnter, absolut alkoholischer Lösung operirt. Es scheidet sich aus heisser, wässeriger Lösung in hohl pyramidalen, kochsalzähnlichen, stark lichtbrechenden Krystallen ab, die bei 263 bis 265° unter Zersetzung schmelzen.

Beim Erwärmen der wässerigen Lösung des Jodmethylats mit Alkalien erleidet die Verbindung stürmische Zersetzung, wobei Dimethylamin und ein ungesättigter sauerstoffhaltiger Körper entsteht:

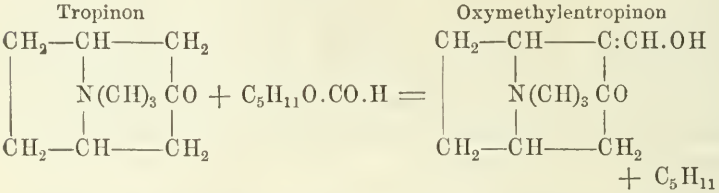
$$C_8H_{13}ON.CH_3J + KOH = C_7H_8O + (CH_3)_2NH + KJ + H_2O,$$

welcher allem Anschein nach identisch ist mit Dihydrobenzaldehyd, der wohl aus einem intermediär entstehenden unbeständigen und unge-

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 29, I, 396 (1896). — [2]) Ibid. 29, I, 490 (1896). — [3]) Ibid. 29, I, 946 (1896).

sättigten Cycloheptanketon gebildet wird. In derselben Weise erklärt sich auch das Auftreten des Dihydrobenzaldehyds bei vielen anderen Spaltungsreactionen in der Tropin- resp. Ecgoningruppe [1]).

Oben (S. 80) wurde schon hervorgehoben, dass Tropinon gänzlich den Charakter der alicyklischen Ringketone zeigt. Es wird also der acidificirende Einfluss der Carbonylgruppe auf die benachbarten Methylengruppen dadurch nicht beeinträchtigt, dass das betreffende Keton zugleich eine Base ist. Weitere experimentelle Beiträge zu diesem theoretisch interessanten Resultat hat Willstätter in Gemeinschaft mit Iglauer und Bode geliefert [2]). Es bildet nämlich das Tropinon leicht eine Oxymethylenverbindung, wenn es nach der Methode von Claisen [3]) mit Amylformiat und Natriumäthylat behandelt wird:



Aus der zuerst abgeschiedenen Natriumverbindung erhält man das

Oxymethylentropinon, $C_9H_{13}O_2N + H_2O$, als in Wasser und Methylalkohol leicht, in Alkohol schwerer löslichen, festen Körper, der sich aus absolutem Alkohol in farblosen, harten Krystallen vom Schmelzpunkt 128 bis 128,5° ausscheidet. Er giebt mit Ferrichlorid eine intensiv violette Färbung und reducirt Fehling'sche Lösung. Im Gegensatz zum Tropinon reagirt die Oxymethylenverbindung neutral (Willstätter und Iglauer).

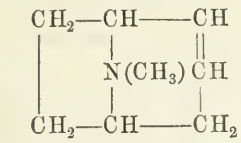
Nach Willstätter und Bode erhält man ferner bei der Einwirkung von Natrium und Kalium auf die Lösung des Tropinons in wasserfreiem Aether oder Benzol die entsprechenden Kalium- und Natriumverbindungen. Auch in schmelzendem Kali löst sich Tropinon bei nicht zu hoher Temperatur (130 bis 160°) zu einer körnigen Salzmasse auf.

Dihydroxytropidin, $C_8H_{15}NO_2$, stellt ein Glycol der Tropingruppe dar. Es bildet sich durch Oxydation von Tropidin mit verdünntem Kaliumpermanganat bei 0° [4]). Es krystallisirt aus Aether in grossen, bei 105° schmelzenden Krystallen und wird in schwefelsaurer Lösung vermittelst Chromsäure zu Tropinsäure oxydirt.

---

[1]) Willstätter, Ber. deutsch. chem. Ges. 31, II, 1545 (1898). — [2]) Ibid. 33, I, 359, 411 (1900). — [3]) Ann. Chem. Pharm. 281, 306 (1894). — [4]) Einhorn und L. Fischer, Ber. deutsch. chem. Ges. 26, II, 2008 (1893); Willstätter, ibid. 28, II, 2279 (1895).

(53) Tropidin, $C_8H_{13}N$, welchem die Constitution:



zukommt, wurde zuerst von Ladenburg[1]) durch Erhitzen von Tropin mit rauchender Salzsäure und Eisessig auf 180° oder mit Schwefelsäure erhalten. Es entsteht auch nach Einhorn[2]) durch Erhitzen von Anhydroecgonin, einem Derivat des basischen Spaltungsproductes des Cocaïns, mit concentrirter Salzsäure auf 280°, wobei Kohlendioxyd abgespalten wird:

$$\underset{\text{Anhydroecgonin}}{C_8H_{12}(CO_2H)N} = CO_2 + \underset{\text{Tropidin}}{C_8H_{13}N}.$$

Durch diese Spaltung ist die Zusammengehörigkeit der Tropa- und Cocaalkaloide bewiesen worden.

Tropidin entsteht auch nach Liebermann und Limpach[3]) durch Erhitzen von ψ-Tropin, dem basischen Spaltungsproduct des in javanischen Cocablättern vorkommenden Tropacocains, mit Salzsäure und Eisessig, oder mit Eisessig und Schwefelsäure [Willstätter[4])]. Es ist eine flüssige, nach Coniin betäubend riechende Base, die bei 162 bis 163° (corr.) siedet und in heissem Wasser weniger als in kaltem löslich ist. Die wässerige Lösung bläut Lackmuspapier. Das specifische Gewicht ist $d\,{}^{19}_{4} = 0{,}9467$.

Das Pikrat, $C_8H_{13}N.C_6H_2(NO_2)_3OH$, fällt auf Zusatz von Pikrinsäure zur Lösung der Base oder ihrer Salze krystallinisch aus und krystallisirt aus heissem Wasser in gelben Nadeln.

Das Platinsalz, $(C_8H_{13}N.HCl)_2PtCl_4$, tritt beim Verdunsten seiner wässerigen Lösung in grossen, gelbrothen Krystallen auf, welche bei 225° unter Zersetzung schmelzen.

Mit überschüssigem Brom bei 170 bis 180° behandelt, bildet Tropidin Aethylenbromid und Dibrompyridin (Ladenburg, vergl. S. 73). Kaliumpermanganat erzeugt in verdünnter Lösung Dihydroxytropidin (siehe oben). Als ungesättigte Verbindung tritt Tropidin mit unterchloriger Säure, Bromwasserstoff und Brom [Einhorn[5])] zusammen. Durch Behandlung mit Bromwasserstoffsäure bei niedriger Temperatur wird Tropidin in Tropin zurückverwandelt[6]).

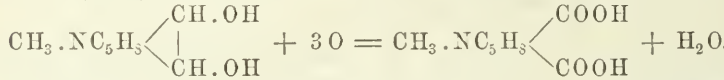
(54) Tropinsäure, $C_8H_{13}NO_4$. Durch Oxydation von Tropin mit Chromsäure erhielt Merling[7]) einen Körper der genannten

---

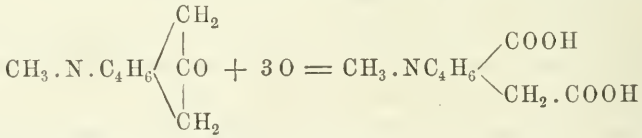
[1]) Ann. Chem. Pharm. 217, 117 (1883). — [2]) Ber. deutsch. chem. Ges. 23, I, 1339 (1890). — [3]) Ibid. 25, I, 927 (1892). — [4]) Ibid. 29, I, 942 (1896). — [5]) Ibid. 23, II, 2889 (1890). — [6]) Ladenburg, ibid. 23, II, 1780, 2225 (1890). — [7]) Ann. Chem. Pharm. 216, 348 (1883).

Formel, den er, auf Grund der Zusammensetzung des Silbersalzes, für eine zweibasische Säure des n-methylirten Piperidins, $C_5H_8(CO_2H)_2N.CH_3$, hielt. Dieselbe Säure, oder vielmehr die rechtsdrehende Modification derselben, erhielt Liebermann [1]) durch Oxydation von d- und l-Ecgonin mit Chromsäure, während die aus dem inactiven Tropin entstehende Säure inactiv ist. Die Bibasicität der Säure, welche aus der Zusammensetzung der Metallsalze nicht ganz sicher hervortritt, wurde von Liebermann durch Darstellung der Methyl- und Aethylester, welchen die Formeln $C_5H_8(CO_2CH_3)_2N.CH_3$ und $C_5H_8(CO_2C_2H_5)N.CH_3$ zukommen, endgültig bewiesen. Durch diese wichtige Arbeit wurden zugleich neue Beweise für die nahe Verwandtschaft der Tropa- und Cocaalkaloide geliefert. Später hat Willstätter die Tropinsäure als Oxydationsproduct des Tropinons [2]), sowie des Dihydroxytropidins [3]) erhalten. Durch die letztere Bildungsweise wurde zugleich bewiesen, dass Tropinsäure unter Aufspaltung einer Kohlenstoffkette entsteht:

Dihydroxytropidin — Tropinsäure

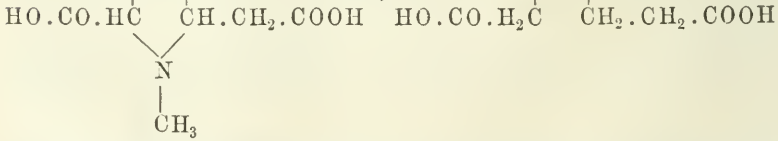


Nachdem Willstätter, wie schon oben (S. 82) hervorgehoben, nachgewiesen hatte [4]), dass der Pyrrolidinring im Tropin vorkommt, und dass die in dem Keton Tropinon, dem Oxydationsproduct des Tropins, vorhandene, dem Pyrrolidinring nicht angehörige Kohlenstoffkette $—CH_2.CO.CH_2—$ bei der Oxydation aufgespalten wird:



muss Tropinsäure eine n-Methylpyrrolidinessigcarbonsäure sein. Durch den Abbau des Jodmethylats des Tropinsäuredimethylesters zur normalen Pimelinsäure (S. 84) ist von Willstätter ferner bewiesen worden [5]), dass die Tropinsäure die n-Methyl-$\alpha\alpha'$-pyrrolidinessigcarbonsäure ist, denn sie enthält nur in diesem Falle eine fortlaufende Kette von sieben Kohlenstoffatomen:

Tropinsäure — Pimelinsäure



[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 23, II, 2518 (1890); 24, I, 606 (1891). — [2]) Ibid. 29, I, 398 (1896). — [3]) Ibid. 28, II, 2278 (1895). — [4]) Ibid. 30, III, 2679 (1897). — [5]) Ibid. 31, II, 1534 (1898).

Die Natur der Tropinsäure als Pyrrolidinderivat tritt auch darin zu Tage [1]), dass sie beim Ueberhitzen Dämpfe abgiebt, welche einen mit Salzsäure befeuchteten Fichtenspan intensiv roth färben.

(55) i-Tropinsäure. Die inactive Modification tritt, wie erwähnt, bei der Oxydation des gewöhnlichen, inactiven Tropins auf. Sie krystallisirt aus verdünntem Alkohol in kleinen Nadeln, die gegen 248° unter Zersetzung schmelzen. Sie ist in Wasser leicht, in Alkohol sehr schwer löslich, in Aether und Benzol unlöslich. Beim Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure und rothem Phosphor auf 200° wird eine Base (n-Methylpyrrolidin ?) gebildet [2]).

Unter den Metallsalzen haben das Calcium- und Baryumsalz die Zusammensetzung $Ca(C_8H_{11}NO_4)_2$ und $Ba(C_8H_{11}NO_4)_2$ und leiten sich von einer scheinbar einbasischen Säure ab. Das Kupfersalz hat bei 170° die Formel $Cu.C_8H_{11}NO_4$, das Silbersalz annähernd die Zusammensetzung $C_8H_{11}NO_4.Ag_2$. Auch mit Säuren tritt Tropinsäure als einsäurige Base zu Salzen zusammen.

Der Dimethylester, $C_8H_{11}NO_4(CH_3)_2$, bildet sich beim Einleiten von Chlorwasserstoffgas in die methylalkoholische Lösung der Säure (Liebermann). Es ist ein Oel, welches nicht unzersetzt bei 268 bis 272° siedet. Sein Pikrat, $C_{10}H_{17}NO_4.C_6H_2(NO_2)_3OH$, krystallisirt in orangegelben, bei 121° schmelzenden Nadeln [Willstätter [3])]. Das Jodmethylat, $C_{10}H_{17}NO_4.CH_3J$, bildet aus Holzgeist lange Nadeln, die bei 171 bis 172° unter Zersetzung schmelzen.

Der Diäthylester, $C_8H_{11}NO_4(C_2H_5)_2$, ist ebenfalls ölig.

d-Tropinsäure entsteht nach Liebermann [4]) bei der Oxydation sowohl des gewöhnlichen l-Ecgonins, wie des d-Ecgonins. Der Schmelzpunkt liegt etwas höher (253°), das Drehungsvermögen $[\alpha]_D$ beträgt + 14,8°.

Der Dimethylester, $C_8H_{11}NO_4(CH_3)_2$, zeigt die nämlichen Eigenschaften wie die inactive Verbindung. Sein Pikrat schmilzt ebenfalls bei 120 bis 121°, und sein Jodmethylat zeigt den Schmelzpunkt 176 bis 177° [Willstätter [5])].

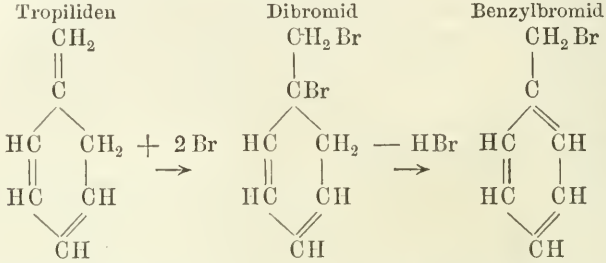
Tropiliden, C_7H_8, entsteht, wie früher (S. 77) erwähnt, durch Destillation des sogenannten Dimethyltropidinjodids, des Additionsproductes von Methyljodid an α-Methyltropidin (S. 88), mit Kali [Ladenburg [6])]:

$$C_8H_{12}N(CH_3).CH_3J + KOH = C_7H_8 + N(CH_3)_3 + H_2O + KJ$$

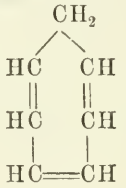
resp. beim Kochen des entsprechenden Ammoniumhydroxyds in wässeriger Lösung [Merling [7])]. Tropiliden ist eine leicht bewegliche, bei

[1]) Willstätter, Ber. deutsch. chem. Ges. 32, I, 1292 (1899). — [2]) Ciamician und Silber, ibid. 29, II, 1217 (1896). — [3]) Ibid. 28, III, 3278 (1895). — [4]) l. c. — [5]) Ibid. 28, III, 3280 (1895). — [6]) Ann. Chem. Pharm. 217, 132 (1883). — [7]) Ber. deutsch. chem. Ges. 24, II, 3121 (1891).

117° siedende Flüssigkeit; $d_4^0 = 0{,}9129$. Mit Brom entsteht ein leicht verharzendes Dibromid, $C_7H_8Br_2$, welches beim Erhitzen im Wasserbade theilweise in Benzylbromid übergeht. Aus diesem Grunde fasste Merling den Kohlenwasserstoff als ein Methylendihydrobenzol auf; sein Uebergang in Benzylbromid würde in folgender Weise stattfinden:



Nachdem Willstätter, wie erwähnt, nachgewiesen hat, dass ein Kohlenstoffring von sieben Atomen in den Tropinkörpern vorhanden ist, ist die Auffassung Merling's nicht mehr aufrecht zu halten. Dem Tropiliden kommt wahrscheinlich die Formel eines Cycloheptatriëns zu[1]):



Hyoscyamin, $C_{17}H_{23}NO_3$.

(56) Diese Pflanzenbase wurde von Geiger und Hesse[2]) in den Samen von Bilsenkraut (*Hyoscyamus niger*) aufgefunden. Ausserdem kommt sie neben Atropin im Stechapfel[3]) (*Datura Strammonium*) und in der Tollkirsche (*Atropa belladonna*) vor; die Wurzel der letzteren enthält überhaupt kein Atropin; was von demselben extrahirt wird, ist nur Umwandlungsproduct des Hyoscyamins, welches, wie unten gezeigt wird, sehr leicht in Atropin überführbar ist. Nach E. Schmidt[4]) kommt Hyoscyamin in allen Theilen von *Anisodus luridus* vor. Ausserdem enthalten *Lactuca sativa* und *L. virosa* aus der Familie *Compositae* Hyoscyamin [Dymond[5])]. Das Duboisin aus dem Extracte von *Duboisia myoporoides* hat sich mit Hyoscyamin identisch gezeigt [Ladenburg[6])]. Auch die Stengel und Blätter des indischen *Hyoscyamus muticus* enthalten die Base, welche aus dieser Pflanze leicht rein

[1]) Willstätter, Ber. deutsch. chem. Ges. **31**, II, 1544 (1898). — [2]) Ann. Chem. Pharm. **7**, 270 (1833). — [3]) E. Schmidt, ibid. **208**, 219 (1881). — [4]) Arch. d. Pharm. **229**, 529 (1891). — [5]) Journ. chem. soc. **61**, 90 (1892). — [6]) Ann. Cem. Pharm. **206**, 286 (1881).

erhalten werden kann. Der Gehalt beträgt 0,1 Proc. [Dunstan und Brown [1])].

Die Entdecker des Hyoscyamins erhielten es als einen in Nadeln krystallisirenden Körper, der in unreinem Zustande eine klebrige, widerlich riechende Masse darstellte. Der Unreinheit der Base ist es wohl zuzuschreiben, dass verschiedene Forscher [2]) für dieselbe ganz abweichende Formeln aufstellten. Die erste bedeutendere Untersuchung des Hyoscyamins wurde von Höhn und Reichardt [3]) ausgeführt. Sie analysirten die Base sowie verschiedene Salze derselben und gelangten zu der Formel $C_{15}H_{23}NO_3$. Ferner studirten sie ihre Spaltung durch Barytwasser und erhielten dabei eine Base, das Hyoscin, $C_6H_{13}N$, und eine Säure, $C_9H_{10}O_3$, welche aus Hyoscyamin in folgender einfacher Weise entstehen sollen:

$$C_{15}H_{23}NO_3 = C_6H_{13}N + C_9H_{10}O_3.$$

Erst Ladenburg stellte die Formel der Base endgültig fest [4]). Es gelang ihm, die Base durch Umkrystallisiren des Goldsalzes in reinem Zustande zu erhalten. Er zeigte, dass sie mit Atropin isomer ist und demnach die Zusammensetzung $C_{17}H_{23}NO_3$ hat, und ferner, dass sie durch Barytwasser bei 60°, ebenso wie Atropin, in Tropasäure und Tropin gespalten wird:

$$\underset{\text{Hyoscyamin}}{C_{17}H_{23}NO_3} + H_2O = \underset{\text{Tropasäure}}{C_9H_{10}O_3} + \underset{\text{Tropin}}{C_8H_{15}NO}.$$

Als er aber die beiden Bruchstücke wieder durch Abdampfen mit verdünnter Salzsäure zu vereinigen vermochte, entstand Atropin. Hieraus wurde gefolgert, dass Atropin und Hyoscyamin physikalisch, und zwar optisch isomer sind. Doch ist letzteres mit dem aus l-Atropasäure und Tropin künstlich dargestellten l-Atropin nicht identisch, was nach Ladenburg und Hundt [5]) darauf beruht, dass im Hyoscyamin zwei optisch active Systeme vorhanden sind, während l-Atropin eine Combination von einem activen und einem inactiven System darstellt. Aus activem (l-)Tropin und activer (l-)Tropasäure sollte dagegen Hyoscyamin entstehen, eine wegen der bisher nicht gelungenen Spaltbarkeit des inactiven Tropins in seine activen Componenten noch unerfüllte Voraussetzung.

Die durch Ladenburg sowohl analytisch wie synthetisch durchgeführte Umwandlung von Hyoscyamin in Atropin lässt sich nach Will [6]) und E. Schmidt [7]) durch einfaches Schmelzen, sowie nach dem Ersteren durch Zufügen einer kleinen Menge Natronlauge zur alkoholischen Lösung der Base bewerkstelligen. Selbst Natriumcarbonat kann

[1]) Chem. Centralbl. 1899, I, S. 293. — [2]) Vergl. hierüber Ann. Chem. Pharm. **206**, 283 (1881). — [3]) Ibid. **157**, 98 (1871). — [4]) Ibid. **206**, 282 ff. (1881); Ber. deutsch. chem. Ges. **13**, I, 109, 254, 607 (1880); **21**, II, 3065 (1888). — [5]) Ibid. **22**, II, 2590 (1889). — [6]) Ibid. **21**, I, 1717 (1888). — [7]) Ibid. **21**, I, 1829 (1888).

die Umwandlung bewirken, durch Ammoniak tritt die Veränderung am langsamsten ein [Will und Bredig [1])].

(57) Hyoscyamin bildet aus Chloroform zarte, weisse Nadeln, aus wässerigem Alkohol glänzende Nadeln, bezw. tetragonale Pyramiden oder Tafeln [2]), und ist in Wasser und verdünntem Alkohol leichter löslich als Atropin. Es ist optisch activ; bei $p = 3{,}22$ und $t = 15$ ist $[\alpha]_D = -20{,}3$ [Hesse [3])].

Hyoscyamin bewirkt, wie Atropin, eine Erweiterung der Pupille.

Das neutrale Sulfat, $(C_{17}H_{23}NO_3)_2H_2SO_4 + 2H_2O$, bildet zarte, weisse Nadeln, die bei 100° das Krystallwasser abgeben und dabei mattglänzend werden. Der Schmelzpunkt liegt bei 206°.

Das Goldsalz, $(C_{17}H_{23}NO_3.HCl)AuCl_3$, ist für die Base charakteristisch und unterscheidet sich von dem glanzlosen Goldsalze des Atropins dadurch, dass es goldglänzende Blättchen bildet, die an der Luft ihren Glanz beibehalten (Ladenburg). Es schmilzt rein bei 162° (Will).

Das Platinsalz, $(C_{17}H_{23}NO_3.HCl)_2PtCl_4$, scheidet sich in verdünnten Lösungen nicht aus. Beim freiwilligen Verdunsten der wässerigen Lösung bilden sich orangegefärbte, bei 206° schmelzende Prismen (E. Schmidt).

Das Pikrat entsteht auf Zusatz von Pikrinsäure zur Lösung des salzsauren Salzes. Es schmilzt bei 161 bis 163° [4]).

Benzoyl-ψ-tropeïn oder Tropacocaïn, $C_{15}H_{19}NO_2$.

(58) Obwohl in pharmakognostischer Hinsicht zu den Coca-alkaloiden gehörig, wird diese in den javanischen Cocablättern vorkommende Base, wegen der von Liebermann und von Willstätter nachgewiesenen nahen Beziehungen ihrer Spaltbase, des ψ-Tropins, zu dem isomeren, gewöhnlichen Tropin, schon an dieser Stelle behandelt.

Das Benzoyl-ψ-tropeïn wurde 1891 von Giesel [5]) in einer auf Java cultivirten, schmalblätterigen Cocapflanze aufgefunden und von Liebermann untersucht [6]). Derselbe stellte obige Formel fest und zeigte, dass es beim Kochen mit Salzsäure in Benzoësäure und eine mit Tropin isomere Base, das ψ-Tropin, zerfällt:

$$C_{15}H_{19}NO_2 + H_2O = C_7H_6O_2 + C_8H_{15}NO.$$

Ferner zeigte Liebermann, dass letztere Base, wie Tropin, durch Oxydation in Tropinsäure übergeht (S. 74), sowie in Gemeinschaft mit

---

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 21, II, 2797 (1888). — [2]) Fock, ibid. 21, I, 1720 (1888). — [3]) Ann. Chem. Pharm. 271, 103 (1892). — [4]) Kunz-Krause, Deutsche Ausgabe von Guareschi, Einf. in das Stud. der Alkaloide, S. 540. — [5]) Ber. deutsch. chem. Ges. 24, II, 2336 (1891). — [6]) Ibid. 24, II, 2336, 2587 (1891).

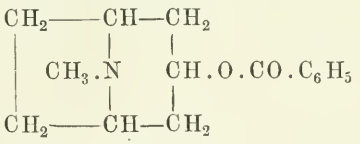
Limpach[1]), dass es beim Erhitzen mit Eisessig und Salzsäure Tropidin liefert:

$$C_8H_{15}NO = H_2O + C_8H_{13}N.$$

Hierdurch verlor die von Liebermann zuerst vermuthete Identität des ψ-Tropins mit dem von Ladenburg und Roth[2]) durch Spaltung von Hyoscin neben Tropasäure erhaltenen Pseudotropin, $C_8H_{15}NO$, welches kein Tropidin zu liefern im Stande ist, an Wahrscheinlichkeit. Die Nichtidentität der beiden Basen wurde von Ladenburg und Limpach dadurch endgültig dargethan, dass das aus Tropasäure und ψ-Tropin dargestellte Tropyl-ψ-tropeïn mit dem natürlich vorkommenden Hyoscin oder Tropylpseudotropin als verschieden nachgewiesen wurde.

Elf Jahre später gelang es Willstätter[3]), das ψ-Tropin künstlich zu erhalten und die Beziehungen desselben zum gewöhnlichen Tropin näher festzustellen. Als er nämlich das durch Oxydation von Tropin entstehende Keton Tropinon durch Reduction mit verschiedenen Mitteln in ersteres zurückzuführen suchte, entstand statt dessen in allen Fällen ψ-Tropin, und dieses gab wieder bei der Oxydation Tropinon. Hieraus geht unzweideutig hervor, dass Tropin und ψ-Tropin dieselbe Structur besitzen, und dass ihre Verschiedenheit auf sterische Gründe zurückzuführen ist; da beide Basen inactiv sind, so liegt nach Willstätter geometrische Isomerie im Sinne der Hydrophtalsäuren vor.

Dem Benzoyl-ψ-tropeïn kommt also nach Willstätter's Auffassung (vergl. S. 89) folgende Formel zu:



Wie weiter unten (S. 106) gezeigt wird, hatten inzwischen E. Schmidt und O. Hesse fast gleichzeitig gezeigt, dass die Spaltbase des Hyoscins mit Tropin nicht isomer ist, sondern die Zusammensetzung $C_8H_{13}NO_2$ hat.

Der Umstand, dass eines der Cocaalkaloide eine, wenn auch stereomere Spaltbase der Tropaalkaloidgruppe liefert, bestätigt die auch durch andere Thatsachen angezeigten nahen Beziehungen der beiden Gruppen zu einander.

(59) Ausser in den javanischen Cocablättern kommen ψ-Tropeïne in kleiner Menge auch in Cocablättern anderer Abstammung vor [Giesel[4])].

Das Benzoyl-ψ-tropeïn lässt sich von den anderen Cocaalkaloiden durch seine Löslichkeit in verdünntem Ammoniak trennen[5]). Es fällt

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 25, I, 927 (1892). — [2]) Ibid. 17, I, 151 (1884). — [3]) Ibid. 29, I, 936 (1896). — [4]) Vergl. ibid. 25, I, 927 (1892), Fussnote. — [5]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. 271, 208 (1892).

auf Zusatz von Soda zur Lösung seiner Salze milchig aus. In Aether aufgenommen, erstarrt es nach Abdestilliren des letzteren erst, nachdem es im Wasserbade von Feuchtigkeit befreit worden ist, und zwar strahlig krystallinisch. Die Base schmilzt bei 49° und destillirt in kleinen Mengen unzersetzt. Sie ist in den gewöhnlichen organischen Solventien leicht löslich. Die alkoholische Lösung reagirt stark alkalisch.

Das Hydrochlorid, $C_{15}H_{19}NO_2.HCl$, bildet weisse, in Wasser leicht lösliche Nadeln oder rhombische Krystalle, die bei 271° schmelzen.

Das Hydrobromid, $C_{15}H_{19}NO_2.HBr$, ist in Wasser schwer löslich und kann zur Isolirung der Base dienen. Es krystallisirt aus Wasser in langgestreckten Blättern.

Das Goldsalz, $(C_{15}H_{19}NO_2.HCl).AuCl_3$, ist in kaltem Wasser schwer löslich und schmilzt bei 208°.

ψ-Tropin, $C_8H_{15}NO$.

(60) Wie schon oben erwähnt, zerfällt das natürlich vorkommende Benzoyl-ψ-tropin beim Kochen mit Salzsäure in Benzoësäure und ψ-Tropin (Liebermann):

$$C_8H_{14}NO(C_7H_5O) + H_2O = C_7H_6O_2 + C_8H_{15}NO.$$

Die Base wird aus der alkalisch gemachten Lösung des zunächst erhaltenen salzsauren Salzes mit Aether ausgeschüttelt und scheidet sich beim Abdestilliren des Aethers in Nadeln aus, welche aus Benzol auf Zusatz von Ligroin in sternförmig gruppirten Nadeln erhalten werden, die bei 108° schmelzen und bei 240 bis 241° (corr.) sieden. Die Base ist inactiv und in Alkohol und Wasser sehr leicht löslich; die Lösungen reagiren stark alkalisch; beim sehr langsamen Verdunsten der ätherischen Lösung bilden sich flächenreiche, hygroskopische Krystalle.

Das Hydrochlorid, $C_8H_{15}NO.HCl$, bildet hygroskopische Nadeln. Goldchlorid fällt das Goldsalz, $(C_8H_{15}NO.HCl)$, $AuCl_3$, welches aus Wasser in goldgelben, glänzenden Blättern krystallisirt, die bei 225° schmelzen.

Das Platinsalz, $(C_8H_{15}NO.HCl)_2PtCl_4 + 4H_2O$, ist in Wasser leicht löslich und hat beim freiwilligen Verdunsten der concentrirten Lösung den obigen Krystallwassergehalt. Es bildet glänzende, orangerothe Täfelchen, die bei 105° wasserfrei werden und bei 206 bis 207° unter Zersetzung schmelzen.

Oben (S. 97) wurde hervorgehoben, dass ψ-Tropin aus gewöhnlichem Tropin darstellbar ist. Wird dieses zu Tropinon oxydirt und dieses wieder reducirt, so bildet sich ψ-Tropin. Letzteres verwandelt sich wieder durch Oxydation mit Chromsäure in Tropinon. Durch Kochen mit Natriumamylat in amylalkoholischer Lösung geht umgekehrt gewöhnliches Tropin in ψ-Tropin über (Willstätter)[1]).

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 29, I, 944 (1896).

Wie Tropin lässt sich das Isomere mit verschiedenen Säuren unter Bildung von Acyl-ψ-tropeïnen combiniren, und zwar lässt man nach Liebermann und Limpach[1]) am besten die Anhydride der Säuren einwirken. Mit Benzoësäureanhydrid entsteht in dieser Weise das mit dem oben beschriebenen, natürlich vorkommenden, identische Benzoyl-ψ-tropeïn. Ausserdem seien folgende Verbindungen dieser Art noch erwähnt:

Mandelsäure-ψ-tropeïn oder ψ-Homatropin, $C_8H_{14}(O.CO.CH(OH).C_6H_5)N$, bildet ein zähes Oel, welchem jede mydriatische Wirkung abgeht.

Tropyl-ψ-tropeïn, $C_8H_{14}(O.C_9H_9O_2)N$, lässt sich durch sehr langsames Verdunsten der mit Ligroin versetzten Benzollösung in Krystallen erhalten, die bei 86 bis 88° schmelzen und durch Barytwasser wieder in die beiden Componenten gespalten werden. Die Base reizt die Schleimhäute des Auges, ohne Pupillenerweiterung hervorzurufen, gehört aber, wie das isomere Atropin, zu den Herzgiften.

ψ-Tropigenin, $C_7H_{12}(OH)N$, bildet sich nach Willstätter[2]) durch Reduction des Nortropinons (S. 88) mit Natrium und Alkohol. Die Base, mittelst Natronlauge aus dem Carbamat abgeschieden, bildet feine, leicht lösliche Nadeln und zieht mit grosser Begierde Kohlensäure aus der Luft an. Mit Chromsäure oxydirt, geht es wieder in Nortropinon über.

Goldsalz, $(C_7H_{13}ON.HCl)AuCl_3$, Schmelzpunkt 211 bis 212°.

Platindoppelsalz, $(C_7H_{13}NO.HCl)_2PtCl_4$; Schmelzpunkt 240°.

Benzoylverbindung, $C_7H_{13}(O.C_7H_5O)N$, Schmelzpunkt 165 bis 166°.

Mandragorin und Pseudohyoscyamin, $C_{17}H_{23}NO_3$.

Diese beiden Alkaloide werden wegen ihrer Isomerie mit Atropin und Hyoscyamin hier behandelt.

(61) Mandragorin, $C_{17}H_{23}NO_3$, wurde 1889 von Ahrens[3]) in der Wurzel von *Atropa mandragora, Mandragora officinalis*, s. *vernalis*, s. *autumnalis*, einer in Südeuropa heimischen, mit *Atropa belladonna* verwandten Solanacee aufgefunden.

Als Mandragora bezeichneten schon die Alten eine Wurzel, die zweigespalten wächst und eine gewisse Aehnlichkeit mit der Menschengestalt zeigt. Sie legten ihr Wunderkräfte bei, nahmen u. A. an, dass sie ein doppeltes Geschlecht habe und fruchtbar mache. Ihre Gestalt erklärt die für die Wurzel im Mittelalter gebräuchlichen Bezeichnungen *Anthropomorphon* resp. *Semihomo*, während ihre altdeutsche Benennung

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. **25**, I, 927 (1892). — [2]) Ibid. **29**, II, 1636 (1896). — [3]) Ibid. **22**, II, 2159 (1889); Ann. Chem. Pharm. **251**, 312 (1889).

Alraunwurzel resp. Alraunmännchen auf ihren Gebrauch als Zauberwurzel hinweist[1]).

Ahrens isolirte aus der Wurzel die bei 77 bis 79° schmelzende, harzartige Base, deren ätherische Lösung alkalisch reagirt und deren Salze mydriatisch wirken. Auch bei längerer Einwirkung von Alkalien wird sie nicht in Atropin übergeführt (Unterschied von Hyoscyamin).

Das Quecksilberdoppelsalz, $(C_{17}H_{23}NO_3 . HCl) . 4\,HgCl_2$, ist in Alkohol leicht löslich und scheidet sich daraus in feinen, langen, büschelförmigen Nadeln, aus Wasser in zackigen, glänzenden Blättchen aus, die bei 159,5 bis 160,5° schmelzen.

Das Goldsalz, $(C_{17}H_{23}NO_3 . HCl)\,AuCl_3$, bildet aus heissem Wasser glänzende, in kaltem Wasser kaum lösliche Blättchen vom Schmelzpunkt 153 bis 155°.

Das Platinsalz, $(C_{17}H_{23}NO_3 . HCl)_2\,PtCl_4$, erhält man aus heissem Wasser in gelben, glänzenden Blättchen; Schmelzpunkt 193 bis 194°.

Ueber die Spaltungsproducte des Mandragorins ist nichts bekannt.

(62) Pseudohyoscyamin, $C_{17}H_{23}NO_3$, kommt nach E. Merck[2]) neben Hyoscyamin und Scopolamin in *Duboisia myoporoides* vor. Es bildet kleine, bei 133 bis 134° unter Zersetzung schmelzende Nadeln, die in Wasser und Aether schwer, in Alkohol und Chloroform leicht löslich sind. Die Base zeigt Linksdrehung: $[\alpha]_D = -21{,}15°$. Barytwasser spaltet sie in Tropasäure und eine Base $C_8H_{15}NO$, die weder mit Tropin, noch mit Pseudotropin identisch ist.

Das Platinsalz zeigt keinen constanten Schmelzpunkt. Das Pikrat schmilzt bei 220°.

Solanumbasen von der Zusammensetzung $C_{17}H_{21}NO_2$.

(63) Hierher gehören die beiden Basen Apoatropin (Atropamin) und Belladonnin, die mit einander nahe verwandt sind.

Apoatropin oder Atropamin enthält ein Molecul Wasser weniger als Atropin. Zuerst stellte es Pesci[3]) durch Behandeln von Atropin mit Salpetersäure dar; er gab dem Körper den Namen Apoatropin. Im Jahre 1890 isolirte es Hesse[4]) aus der Wurzel von *Atropa belladonna*, worin es nur zeitweise angetroffen wird, in welchem Falle es dann in den Mutterlaugen der Atropindarstellung zu finden ist. Hesse nannte es Atropamin und erklärte es als isomer mit der Base von Pesci[5]). Die Identität der beiden Körper wurde von E. Merk[6]) und fast gleichzeitig von Hesse[7]) erkannt. Nach diesem entsteht Apo-

[1]) Guareschi, Einf. in das Stud. der Alkaloide 1896, S. 538. — [2]) Arch. d. Pharm. **231**, 117 (1893); Chem. Centralbl. 1893, I, 351. — [3]) Gazz. chim. ital. **11**, 538 (1881); **12**, 60 (1882). — [4]) Ann. Chem. Pharm. **261**, 87 (1891). — [5]) Ibid. **271**, 124 (1892). — [6]) Zeitschr. anal. Chem. **31**, 229 (1892); Arch. Pharm. **229**, 134 (1891); **231**, 110 (1893). — [7]) Ann. Chem. Pharm. **277**, 290 (1893).

atropin auch durch Eintragen von Atropin- oder Hyoscyaminsulfat in kalte concentrirte Schwefelsäure und sofortiges Eingiessen dieser Lösung in kaltes Wasser, sowie durch kurze Einwirkung von Phosphorpentoxyd, Essigsäure- oder Benzoësäureanhydrid auf Atropin oder Hyoscyamin.

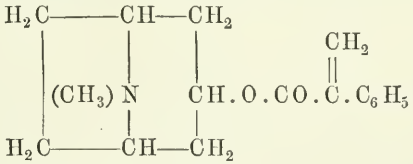
Apoatropin ist in Wasser wenig, in Ligroïn und Amylalkohol leichter, sehr leicht in den übrigen organischen Solventien löslich. Es wird oft zuerst amorph erhalten, krystallisirt aber nach Einimpfen eines fertigen Krystalles leicht in Prismen, die den Schmelzpunkt 60° zeigen. Die Base bildet im Allgemeinen gut krystallisirende Salze, die sich aber im Sonnenlichte oder beim Erwärmen mit überschüssigen Mineralsäuren rasch zersetzen. Durch mehrmaliges Abdampfen mit Salzsäure, beim Auflösen in concentrirter Schwefelsäure, oder beim Kochen mit Alkalien und Barytwasser geht es in das isomere Belladonnin über. Zu gleicher Zeit spaltet es sich theilweise in Tropin und Atropasäure:

Apoatropin Tropin Atropasäure

$$C_{17}H_{21}NO_2 + H_2O = C_8H_{15}NO + C_9H_8O_2.$$

Dabei wird auch das nebenher gebildete Belladonnin weiter zerlegt, unter Bildung von Bellatropin (s. unten).

Ladenburg[1]) ist es gelungen, das Apoatropin aus seinen Spaltungsproducten, durch wiederholtes Abdampfen von Atropasäure und Tropin, wieder synthetisch darzustellen. Er nannte die Base Atropatropeïn (vergl. S. 85). Nach der gegenwärtigen Anschauung kommt also dem Apoatropin die Formel:



zu. Von nascentem Wasserstoff wird Apoatropin zu Hydroapoatropin, $C_{17}H_{23}NO_2$, eine ölige Base, reducirt (Pesci).

Apoatropin besitzt keine mydriatische Wirkung.

Das Hydrochlorid des Apoatropins, $C_{17}H_{21}NO_2.HCl$, krystallisirt in Blättchen, die bei 237 bis 239° schmelzen.

Das Hydrobromid, $C_{17}H_{21}NO_2.HBr$, ist in kaltem Wasser schwer löslich und krystallisirt in glänzenden Blättchen vom Schmelzpunkt 230 bis 231°.

Das Goldsalz, $(C_{17}H_{21}NO_2.HCl)AuCl_3$; Nadeln, Schmelzpunkt 110 bis 112°.

Das Platinsalz, $(C_{17}H_{21}NO_2.HCl)_2PtCl_4$; Schüppchen, Schmelzpunkt 212 bis 214°.

---

[1]) Ann. Chem. Pharm. 217, 102 (1883).

(64) Belladonnin, $C_{17}H_{21}NO_2$, ist auch, wie aus dem obigen hervorgeht, mit Atropin nahe verwandt, doch ist die Constitution jenes Alkaloids, ungeachtet vielfacher Untersuchungen, bis auf weiteres noch unbekannt. Es wird sogar seine Einheitlichkeit von einigen Forschern in Zweifel gezogen.

Belladonnin wurde 1858 von Hübschmann[1]) in den Blättern der Tollkirsche, in der Mutterlauge bei der Bereitung von Atropinsulfat aufgefunden. Kraut[2]) schrieb ihm die Zusammensetzung $C_{17}H_{23}NO_3$ zu und hielt es als mit Atropin und Hyoscyamin isomer, während es Ladenburg und Roth[3]) als ein Gemenge von Atropin und einem Oxyatropin von der Formel $C_{17}H_{23}NO_4$ auffassten. Merling[4]) fand dagegen, dass dieses letztere gar nichts mit dem Belladonnin zu thun habe, sondern eine fremde, im Rohbelladonnin vorkommende Base (wohl das heutige Scopolamin?) ist. Er beobachtete, dass Belladonnin durch längeres Kochen mit alkoholischem Barythydrat in Tropin und Atropasäure zerfällt, und stellte für die freie Base die Formel $C_{17}H_{21}NO_2$ auf, die sich durch die neueren Untersuchungen von Hesse[5]) als richtig herausgestellt hat. Nach diesem ist sie ein Umwandlungsproduct des Apoatropins, und zwar erstreckt sich die Umwandlung auf den alkoholischen Bestandtheil desselben, das Tropin, welcher in ein Isomeres, das Bellatropin, verwandelt wird. Die Verwandlung erfolgt, wenn man das Apoatropin mit mässig concentrirter Salzsäure erwärmt, oder seine mit wenig Salzsäure erwärmte Lösung wiederholt bei 80° verdampft. Auch durch längeres Schmelzen erfolgt der Uebergang in Belladonnin. Man hat also folgende Umwandlungsreihe:

Atropin resp. Hyoscyamin (Tropyl-tropeïn)			Apoatropin (Atropyl-tropeïn)		Belladonnin (Atropyl-bellatropeïn)
$C_{17}H_{23}NO_3$	$-H_2O$	$\longrightarrow$	$C_{17}H_{21}NO_2$	$\longrightarrow$	$C_{17}H_{21}NO_2$.

Durch Combination dieser beiden Reactionen gelangt man auch direct aus Atropin zum Belladonnin, nämlich durch Auflösen von Atropin- oder Hyoscyaminsulfat in concentrirter Schwefelsäure und kurzes Stehen der Lösung.

Unter diesen Umständen scheint es fraglich, ob das Belladonnin, wie es Hesse beschreibt, in der betreffenden Pflanze als solches überhaupt vorhanden ist, und ob nicht die von anderen Forschern isolirten amorphen, Belladonnin genannten Basen entweder Gemenge oder bei der Bearbeitung entstehende Umwandlungsproducte gewesen sind.

Belladonnin wird übereinstimmend als eine unkrystallisirbare, firnissartige Masse beschrieben, die in Wasser kaum, in Alkohol, Aether,

---

[1]) Jahresber. *1858*, 376. — [2]) Ber. deutsch. chem. Ges. **13**, I, 165 (1880). — [3]) Ibid. **17**, I, 152 (1884). — [4]) Ibid. **17**, I, 381 (1884). — [5]) Ann. Chem. Pharm. **261**, 87 (1891); **271**, 123 (1892); **277**, 295 (1893).

Chloroform und Benzol leicht löslich ist. Die alkoholische Lösung reagirt alkalisch. Die Base unterscheidet sich von den übrigen Solanumbasen dadurch, dass ihre Spaltung nur langsam verläuft.

Das Platinsalz, $(C_{17}H_{21}NO_2.HCl)_2PtCl_4 + 3H_2O$, ist nach Hesse ein amorpher, weissgelber Niederschlag, der entwässert bei 229° schmilzt.

Bellatropin, $C_8H_{15}NO$, die Spaltbase des Belladonnins, bildet sich durch längeres Erhitzen von Apoatropin mit rauchender Salzsäure auf 140°, wobei das Apoatropin zunächst in Belladonnin übergeht. Die freigemachte Base, der mit Natronlauge versetzten Lösung durch Chloroform entzogen, bleibt nach Verdunsten des Lösungsmittels zum Theil in Prismen krystallisirt zurück; ein anderer Theil bleibt aber amorph. Die Base soll durch öfteres Umlösen in Chloroform und Verdunsten an der Luft in ein bräunliches Umwandlungsproduct übergehen.

Das Platinsalz des Bellatropins, $(C_8H_{15}NO.HCl)_2PtCl_4$, bildet lange, goldglänzende Nadeln, die bei 212° schmelzen.

Das Goldsalz, $(C_8H_{15}NO.HCl)AuCl_3$, stellt kleine platte, bei 163° schmelzende Prismen dar.

Scopolamin oder Hyoscin, $C_{17}H_{23}NO_4$.

(65) Im Jahre 1880 isolirte Ladenburg[1]) aus den bei der Hyoscyamindarstellung aus *Hyoscyamus niger* erhaltenen Mutterlaugen, in welchen schon von anderen Forschern das Vorkommen eines zweiten Alkaloids vermuthet wurde, vermittelst des bei 196 bis 198° schmelzenden Goldsalzes ein neues Alkaloid, dem er die Zusammensetzung $C_{17}H_{23}NO_3$ und den Namen Hyoscin ertheilte. Durch Spaltung mit Barytwasser erhielt er daraus Tropasäure und eine neue Base, für welche er die Zusammensetzung $C_8H_{15}NO$ ermittelte. Sie wurde von ihm wegen der Isomerie mit Tropin Pseudotropin genannt. Etwas später fand Ladenburg in Gemeinschaft mit Petersen[2]), dass das aus *Duboisia myoporoides* erhaltene Duboisin mit Hyoscin identisch ist.

E. Schmidt isolirte darauf 1890 aus *Scopolia japonica* und *Scopolia atropoides*, zwei der *Atropa Belladonna* nahestehenden Pflanzen, ein neues Alkaloid Scopolamin[3]). Die von ihm gleich vermuthete Identität mit Ladenburg's Hyoscin wurde später[4]) bestätigt. Zugleich stellte es sich aber heraus, dass die Base um ein Atom Sauerstoff reicher und zwei Wasserstoffatome ärmer und nach der Formel $C_{17}H_{21}NO_4$ zusammengesetzt sei. Dementsprechend zerfällt sie durch Alkalien

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. **13**, I, 910, 1549 (1880); **14**, II, 1870 (1881); **17**, I, 151 (1884); Ann. Chem. Pharm. **206**, 299 (1881). — [2]) Ber. deutsch. chem. Ges. **20**, I, 1661 (1887). — [3]) Arch. Pharm. **228**, 139, 435 (1890). — [4]) Ibid. **230**, 207 (1892); **232**, 409 (1894). Vergl. auch Hesse, Ann. Chem. Pharm. **271**, 120 (1892); **276**, 84 (1893).

und Barytwasser in die Base $C_8H_{13}NO_2$, das Scopolin oder Oscin, und Tropasäure:

$$C_{17}H_{21}NO_4 + H_2O = C_8H_{13}NO_2 + C_9H_{10}O_3.$$

Ausserdem fand E. Schmidt das Scopolamin in der Wurzel von *Atropa belladonna*, in dem Samen von *Hyoscyamus niger* und *Datura strammonium*, sowie in den Blättern von *Duboisia myoporoides*, welche letztere indess nicht immer die Base enthalten.

Für das Alkaloid wird zur Zeit der Name Scopolamin statt Hyoscin fast allgemein gebraucht. Letzterer hat sich nur als Handelsname erhalten, um die Provenienz des Scopolamins aus *Hyoscyamus* hervorzuheben.

Zur Darstellung von Scopolamin dienen die bei der Hyoscyamingewinnung aus dem *Hyoscyamus*samen oder den Blättern resp. Wurzeln von *Duboisia myoporoides* abfallenden Mutterlaugen. Nach dem Auskrystallisiren des Hyoscyamins erhält man durch weiteres Verdampfen die sogen. amorphen *Hyoscyamus*rohbasen, deren salzsaure Lösung mit Goldchlorid ausgefällt wird. Durch Umkrystallisiren des zuerst sich ausscheidenden Goldsalzes werden bei 198 bis 199° schmelzende Prismen erhalten. Durch Behandlung mit Schwefelwasserstoff von Gold befreit, wird das salzsaure Salz uud schliesslich die Base gewonnen.

Scopolamin wird oft amorph erhalten, krystallisirt aber in reinem Zustande in Prismen, welche lufttrocken bei 59° schmelzen. Es ist in Wasser ziemlich leicht, in Alkohol, Aether und Chloroform sehr leicht löslich und optisch activ, bei $p = 2{,}65$ in absolutem Alkohol und $t = 15°$ ist $[\alpha]_D = -13{,}7$.

Scopolamin wirkt mydriatisch und zwar ebenso stark wie Hyoscyamin.

In schwach angesäuerter Lösung wird Scopolamin durch Kaliummercurijodid gelblich weiss, durch Phosphorwolframsäure, sowie von Mercurichlorid weiss, durch Pikrinsäure gelb gefällt. Tannin fällt die Base überhaupt nicht, und mit Platinchlorid entsteht nur in concentrirten Lösungen ein gelber Niederschlag. Die Salze krystallisiren im allgemeinen gut und reagiren schwach sauer.

Das in Deutschland officinelle Hydrobromid, $C_{17}H_{21}NO_4 . HBr + 3H_2O$, krystallisirt, wenn es bei einer 20° nicht übersteigenden Temperatur getrocknet ist, in rhombischen, tafelförmigen, bis zu mehreren Centimetern langen Krystallen, die schon bei 20 bis 30° zu verwittern beginnen. Das bei 100° getrocknete Salz beginnt bei 187° zu schmelzen und ist bei 191° völlig geschmolzen. Es löst sich in vier Theilen Wasser von 15° und in 21,5° Alkohol (spec. Gewicht 0,82). Es wird in der Therapie der Augenkrankheiten und bei gewissen Nervenaffecten angewandt.

Das Goldsalz, $(C_{17}H_{21}NO_4 . HCl)AuCl_3$, ist für die Base charakteristisch und dient zur Abscheidung derselben vom Hyoscyamin. Es

krystallisirt in breiten gelben, bei 198 bis 199° schmelzenden Prismen, und ist im Verhältniss 1:510 bei 50° in salzsäurehaltigem Wasser (10 cm³ Salzsäure vom spec. Gewicht 1,19 auf 1 Liter Wasser) löslich.

Das Pikrat, $C_{17}H_{21}NO_4 . C_6H_2(NO_2)_3OH$, bildet aus heissem Wasser Prismen, die bei 187 bis 188° schmelzen.

Das Jodmethylat, $C_{17}H_{21}O_4N . CH_3J$, und das Jodäthylat, $C_{17}H_{21}O_4N . C_2H_5J$, scheiden sich aus Alkohol in Nadeln aus, die bei resp. 215° und 185 bis 186° schmelzen (E. Schmidt).

(66) i-Scopolamin erhielt E. Schmidt[1]) durch Einwirkung von feuchtem Silberoxyd auf die wässerige Lösung des obigen l-Scopolaminhydrobromids als gut krystallisirenden Körper. Es bildet Nadeln oder Rhomboëder, welche bei 55 bis 56° schmelzen. Das Goldsalz, $(C_{17}H_{21}NO_4 . HCl)AuCl_3$, schmilzt bei 208 bis 210°. Der Körper bildet sich auch sehr leicht durch Einwirkung einiger Tropfen Natronlauge auf gewöhnliches, in Alkohol aufgelöstes Scopolamin. Diese Modification des Scopolamins ist nach eingehenden Untersuchungen von E. Schmidt[2]) identisch mit dem von Hesse[3]) isolirten

Atroscin, $C_{17}H_{21}NO_4 + 2H_2O$, das auch inactiv ist. Atroscin kommt in einigen Sorten des Scopolaminhydrobromids des Handels beigemengt vor, und sein Hydrobromid wird aus diesem durch mehrmaliges Umkrystallisiren des wasserfrei gemachten Productes abgeschieden. Nach Abscheidung der Base aus dem hierdurch gänzlich inactiv gewordenen Salze mittelst Ammoniak und Chloroform erhält man sie als amorphen, firnissartigen Rückstand, der trocken gegen 50° schmilzt. Mit wenig Wasser übergossen und bei etwa 10° stehen gelassen, nimmt die Base zwei Molecule Krystallwasser auf und krystallisirt in concentrisch gruppirten Nadeln, die bei 36 bis 37° schmelzen. Von Kaliumhydroxyd wird die Base leicht in die Spaltungsproducte des Scopolamins, Scopolin und Tropasäure, welche sich dann in Atropasäure verwandelt, zerlegt:

$$C_{17}H_{21}NO_4 + H_2O = C_8H_{13}NO_2 + C_9H_{10}O_3.$$

Das Goldsalz, $(C_{17}H_{21}NO_4 . HCl)AuCl_3$, bildet kleine, gelbe Blätter, die, vorsichtig erhitzt, bei 201 bis 202° schmelzen sollen.

Das Hydrobromid, $C_{17}H_{21}NO_4 . HBr$, krystallisirt aus Wasser in grossen, glasglänzenden, rhombischen Tafeln (Hesse).

Die Identität des Atroscins mit dem i-Scopolamin geht besonders aus einer Untersuchung von Gadamer[4]) hervor, welcher zeigte, dass die vermuthete Ungleichheit, die sich durch einen verschiedenen Schmelzpunkt kundgiebt, auf einem verschiedenen Krystallwassergehalt

[1]) Arch. Pharm. 232, 394 (1894). — [2]) Ibid. 236, 9, 47 (1898). — [3]) Ber. deutsch. chem. Ges. 29, II, 1776 (1896). — [4]) Arch. Pharm. 236, 382 (1898).

beruht. Die bei 56 bis 56,5° schmelzenden Krystalle des i-Scopolamins (E. Schmidt) und die bei 37 bis 38° schmelzenden des Atroscins (Hesse) liessen sich aus einem und demselben Material herstellen. Erstere enthalten ein Molecul, letztere zwei Molecule Krystallwasser. Erstere scheiden sich bei gewöhnlicher, letztere bei niedriger Temperatur aus.

Scopolin, $C_8H_{13}NO_2$.

(67) Diese Spaltungsbase des Scopolamins wurde zuerst von Ladenburg in unreinem Zustande, wahrscheinlich mit Tropin gemengt, isolirt, als er das in den Mutterlaugen der Hyoscyamindarstellung vorkommende „Hyoscin" spaltete, welches allem Anschein nach ein Gemenge von Hyoscyamin und Scopolamin gewesen ist. Nachdem Schmidt die wahre Zusammensetzung des letzteren Alkaloids festgestellt hatte (s. oben), wurde der Spaltungsbase die obige Formel zuertheilt, welche durch die Untersuchungen Hesse's [1]) bestätigt wurde. Hesse giebt der Base den Namen „Oscin". Sie wurde im Jahre 1898 von Luboldt einer eingehenden Untersuchung unterzogen [2]).

Scopolin entsteht durch Kochen gleicher Theile Scopolaminhydrobromid und Baryumhydroxyd in wässeriger Lösung. Es bildet aus Petroleumäther oder Aether Nadeln, die bei 109° schmelzen, und siedet bei 241 bis 243°. Es ist eine tertiäre Base, die beim Oxydiren mit Baryumpermanganat eine Methylgruppe abspaltet, unter Bildung der secundären Base Scopoligenin, $C_7H_{10}O_2:NH$, die am besten durch Sublimation gereinigt wird. Sie bildet Nadeln vom Schmelzpunkt 205 bis 206°. Sie reagirt mit salpetriger Säure, unter Bildung einer bei 174 bis 175° schmelzenden Nitrosoverbindung und geht, mit Methyljodid behandelt, wieder in Scopolin über. Die beiden Körper stehen also zu einander in demselben Verhältniss, wie Tropin und Tropigenin (S. 72). Durch successive Addition von Methyljodid und Zersetzung der entsprechenden Ammoniumhydroxyde nach der Methode von Hofmann lässt sich Scopolin in ähnlicher Weise wie Tropin aufspalten (Luboldt).

Scopoleïne. Den Tropeïnen (S. 84) Ladenburg's entsprechen die Scopoleïne, welche von E. Merck [3]) und von Luboldt [4]) durch Esterification von Scopolin mit einigen Säuren dargestellt worden sind, und deren wichtigster Repräsentant das oben beschriebene Tropylscopoleïn oder Scopolamin darstellt.

Acetylscopoleïn, $C_8H_{12}O_2(C_2H_3O)N$, bildet bei 53° schmelzende Krystalle, die in Alkohol, Aether und Chloroform löslich sind und siedet bei 250°.

---

[1]) Ann. Chem. Pharm. **271**, 114 (1892); **276**, 84 (1893). — [2]) Arch. Pharm. **236**, 11 (1898). — [3]) Jahresber. der Firma E. Merck f. 1894, S. 15; Guareschi, Einf. in das Stud. der Alkaloide, S. 262. — [4]) Arch. Pharm. **236**, 33 (1898).

Benzoylscopoleïn, $C_8H_{12}O_2(C_7H_5O)N$, wurde von Hesse[1]) durch Einwirkung von Benzoësäureanhydrid auf Scopolin dargestellt und Benzoyloscin genannt. Es bildet eine krystallinische, bei 68 bis 70° schmelzende Masse.

Cinnamylscopoleïn, $C_8H_{12}O_2(C_9H_7O)N$, ist ein Syrup, der mit der Zeit krystallinisch erstarrt (Merck).

Salicylscopoleïn, $C_8H_{12}O_2(C_7H_5O_2)N$, aus Salicylid und Scopolin bei 230°, bildet feine, weisse Nadeln.

Das Mandelsäurescopoleïn, $C_8H_{12}O_2(C_8H_7O_2)N$, ist syrupös.

Tropylscopoleïn, $C_8H_{12}O_2(C_9H_9O_2)N$, bildet sich synthetisch aus Scopolin und Tropid oder Tropasäureanhydrid bei 230°. Es stellt ein amorphes, bei 174° unter vorherigem Erweichen schmelzendes Pulver dar und ist demnach mit dem natürlichen Tropylscopoleïn nicht identisch. In der That enthält die in erwähnter Art bereitete Base ein Molecul Wasser weniger, als obiger Formel entspricht, wogegen die Salze eine normale Zusammensetzung haben. Luboldt glaubt deshalb, dass die Base aus primär gebildetem Scopolamin unter Wasserabspaltung entsteht:

$$C_{17}H_{21}NO_4 = H_2O + C_{17}H_{19}NO_3.$$

In Berührung mit Säuren gebracht, nimmt es wieder ein Molecul Wasser auf, unter Bildung der Salze einer isomeren Base, da die gebildeten Salze mit denen des Scopolamins nicht identisch sind. Durch Erhitzen von Scopolamin auf dieselbe Temperatur gelang es Luboldt in der That, die Verbindung $C_{17}H_{19}NO_3$ vom Schmelzpunkt 174° zu erhalten, wodurch die Richtigkeit obiger Annahme bestätigt wird. Dagegen gelang es bisher nicht, das zuerst gebildete Scopolamin zu isoliren.

[1]) Ann. Chem. Pharm. **271**, 114 (1892); **276**, 84 (1893).

9. Cocaalkaloide.

(68) In den Blättern des in Südamerika einheimischen Baumes *Erythroxylon Coca* kommen mehrere Alkaloide vor, deren wichtigster Repräsentant das gewöhnliche Cocaïn darstellt. Ausser den früher beschriebenen Hygrinen (S. 17), sowie dem Benzoyl-ψ-tropeïn (S. 96), welche andersartig constituirt sind, sind diese Cocaalkaloide, soweit bekannt, mit einander sehr nahe verwandt, indem sie alle ein und dasselbe basische Spaltungsproduct, das Ecgonin, $C_9H_{15}NO_3$, liefern. Andererseits stehen sie, wie schon mehrmals im vorigen erwähnt, in naher Beziehung zu den Solanumalkaloiden, welche bei der Spaltung Tropin resp. dessen isomere Formen liefern. Wie später gezeigt wird, ist nämlich Ecgonin ein Carboxylderivat des Tropins von der Formel $C_8H_{14}(COOH)ON$. Hieraus folgt, dass die Cocaïne sämmtlich Derivate des Pyrrolidins sind und zwar, nach den neueren Untersuchungen Willstätter's[1]), das n-methylirte Pyrrolidin in Combination mit einem Pyridinring enthalten.

Cocaïn, $C_{17}H_{21}NO_4$.

a) Vorkommen und Constitution.

(69) Diese wichtige Base wurde im Jahre 1860 von Niemann[2]) aus den peruanischen Cocablättern aus *Erythroxylon coca* isolirt. Etwas später stellte Lossen[3]) die Zusammensetzung fest und untersuchte die Base näher. Er zeigte auch, dass sie beim Kochen mit concentrirten Mineralsäuren in Benzoësäure, Methylalkohol und eine neue schwache Base, das Ecgonin, zerfällt:

Cocaïn — Benzoësäure — Ecgonin

$$C_{17}H_{21}NO_4 + 2H_2O = C_7H_6O_2 + CH_4O + C_9H_{15}NO_3.$$

Dieselbe Umsetzung findet auch unter Anwendung von Barytwasser statt (Calmels und Gossin[4]).

Später fand Paul[5]), dass Cocaïn beim Eindampfen der wässerigen Lösung zersetzt wird, und Einhorn[6]) zeigte, dass beim Kochen mit

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. **31**, II, 1534, 2498 (1898). — [2]) Ann. Chem. Pharm. **114**, 213 (1860). — [3]) Inaug.-Dissert., Göttingen 1862; Ann. Chem. Pharm. **133**, 351 (1865). — [4]) Compt. rend. **100**, 1143 (1885). — [5]) Ber. deutsch. chem. Ges. **19**, Ref., 29 (1886). — [6]) Ibid. **21**, I, 47 (1888).

Wasser nur Methylalkohol, die Benzoylgruppe aber nicht abgespalten wird. Das Product ist das Benzoylecgonin, $C_{16}H_{19}NO_4$:

$$C_{17}H_{21}NO_4 + H_2O = CH_4O + C_9H_{14}NO_3(C_7H_5O).$$

Derselbe Körper war schon früher von W. Merck[1]) aus den bei der Cocaïndarstellung gewonnenen Nebenalkaloiden isolirt worden, wobei es allem Anscheine nach durch Einwirkung des angewandten Wassers auf Cocaïn entsteht. Merck[2]) und Skraup[3]) gelang gleichzeitig die Synthese des Cocaïns aus Benzoylecgonin, Methyljodid und Methylalkohol. Einhorn zeigte später[4]), dass die Synthese durch Einleitung von gasförmiger Salzsäure in eine methylalkoholische Lösung des Benzoylecgonins viel leichter verläuft.

Schon früher konnte C. E. Merck[5]) nachweisen, dass Ecgonin beim Destilliren mit Barythydrat Methylamin abspaltet, folglich eine Methylgruppe am Stickstoffatom gebunden enthält. Derselbe fand ferner, dass Ecgonin beim Erhitzen mit Phosphorpentachlorid ein Molecul Wasser abspaltet, unter Bildung einer neuen Base:

$$C_9H_{15}NO_3 = H_2O + C_9H_{13}NO_2.$$

Hieraus wurde auf das Vorkommen eines alkoholischen Hydroxyls geschlossen. Einhorn[6]) nannte den Körper $C_9H_{13}NO_2$ Anhydroecgonin und lehrte es in guter Ausbeute durch Kochen von Ecgonin mit Phosphoroxychlorid oder noch besser, durch Erhitzen mit Essigsäureanhydrid, welches mit Salzsäuregas gesättigt ist, darzustellen. Er zeigte zugleich, dass Anhydroecgonin in methylalkoholischer Lösung mittelst Salzsäure esterificirt werden kann, wodurch es als Carboxylverbindung charakterisirt wurde, und dass es eine ungesättigte Verbindung ist, da es zwei Atome Brom unter Addition aufzunehmen vermag. Nachdem er ferner[7]) gezeigt hatte, dass Cocaïn ein Molecul Methyljodid unter Addition aufnimmt, also den Stickstoff in tertiärer Bindung enthält, was die Bindung der Benzoylgruppe an den Stickstoff sicher ausschliesst, war die Annahme Merck's[8]), dass Ecgonin einen carboxylirten Alkohol darstellt, ziemlich wahrscheinlich geworden. Demnach würde Cocaïn der Methylester des an dem Hydroxyl benzoylirten Ecgonins und nach der Formel $C_7H_{10}(O.CO.C_6H_5)(COOCH_3)N.CH_3$ zusammengesetzt sein.

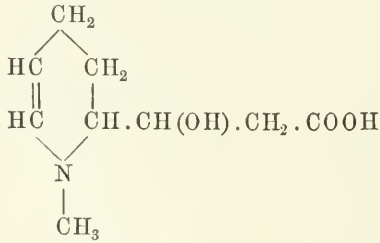
(70) Merck, auf gewisse Aehnlichkeiten in der physiologischen Wirkung des Cocaïns mit den Solanumbasen gestützt, machte dann die zu jener Zeit völlig hypothetische Annahme, dass Ecgonin carboxylirtes Tropin sei. Wie unten gezeigt wird, hat sich diese Annahme bestätigt. Dass in dem Ecgonin ein Pyridinderivat vorliegt, wurde durch die

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. **18**, I, 1594; II, 2952 (1885). — [2]) Ibid. **18**, II, 2264 (1885). — [3]) Monatsh. d. Chem. **6**, 560 (1885). — [4]) Ber. deutsch. chem. Ges. **21**, I, 47; II, 3335 (1888); **22**, Ref., 619 (1889). — [5]) Ibid. **19**, II, 3002 (1886). — [6]) Ibid. **20**, I, 1221 (1887); **21**, I, 47, II, 3029 (1888); **22**, I, 1495 (1889). — [7]) Ibid. **21**, II, 3041 (1888). — [8]) Ibid. **19**, II, 3002 (1886).

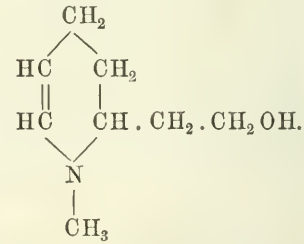
Beobachtung Stoehr's[1]) bewiesen, welcher bei der Destillation mit Zinkstaub unter Anderem α-Aethylpyridin erhielt. Die analoge Zusammensetzung des Tropins und Ecgonins wurde dann durch eine wichtige Beobachtung Einhorn's[2]) dargethan, welcher zeigte, dass Anhydroecgonin beim Erhitzen mit Salzsäure auf 280° in Kohlendioxyd und eine Base, $C_8H_{13}N$, zerfällt, die sich als identisch mit Tropidin erwies. Diese Verwandlung des Anhydroecgonins zeigt zugleich den Weg zur Ueberführung des Cocaïns in Atropin, da Tropidin in Tropin überführbar ist (S. 73) und dieses mit Tropasäure combinirt Atropin liefert (S. 70). Ausserdem wurde die Verwandtschaft der Coca- und Solanumbasen Seitens Liebermann's[3]) bestätigt. Er zeigte, dass Ecgonin bei der Oxydation mit Chromsäure d-Tropinsäure liefert, also die rechtsdrehende Componente derselben Säure, $C_8H_{13}NO_4$, welche Merling[4]) durch gleiche Behandlung von Tropin erhalten hatte (vergl. S. 74). Ausserdem entsteht bei dieser Reaction eine um eine Methylgruppe ärmere Ecgoninsäure, $C_7H_{11}NO_4$, welche wahrscheinlich aus der d-Tropinsäure unter Wegoxydation des n-Methyls gebildet wird. Die nahe Verwandtschaft der beiden Körperclassen ergiebt sich ferner daraus, dass unter den Alkaloiden aus *Erythroxylon coca* sich eine Base, das von Liebermann[5]) entdeckte Benzoyl-ψ-tropeïn, als ein Tropinderivat herausgestellt hat (vergl. S. 96).

Die wechselnden Anschauungen über die Constitution des Tropins (S. 72 ff.) sind deshalb auch für die Auffassung der Structur des Ecgonins bezw. Cocaïns bestimmend gewesen. Die erste Constitutionsformel für Ecgonin, welche Einhorn[6]) aufstellte, war dem Ladenburg'schen Ausdruck für Tropin sehr ähnlich:

Ecgonin nach Einhorn



Tropin nach Ladenburg

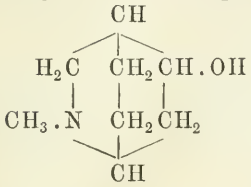


Später wurden die Formeln für Ecgonin und seine Derivate den neueren Formeln für die Tropinderivate angepasst. So hat Merling[7]) bei der Aufstellung seiner Tropinformel einen ähnlichen Ausdruck für Ecgonin vorgeschlagen:

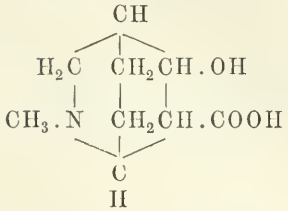
---

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. **22**, I, 1126 (1889). — [2]) Ibid. **22**, I, 399 (1889). — [3]) Ibid. **23**, II, 2518 (1890); **24**, I, 606 (1891). — [4]) Ann. Chem. Pharm. **216**, 348 (1883). — [5]) Ber. deutsch. chem. Ges. **24**, II, 2338 (1891). — [6]) Ibid. **22**, I, 1495 (1889). — [7]) Ibid. **24**, II, 3116 (1891).

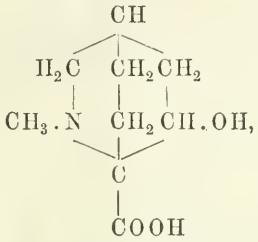
Tropin nach Merling



Ecgonin nach Merling

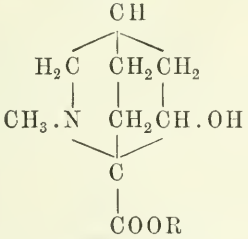


Diese Ecgoninformel wurde von Einhorn und Tahara[1]), welche gefunden hatten, dass sich Anhydroecgonin nach Hofmann's Reaction zu p-Toluylsäure abbauen lässt, in die folgende verändert:

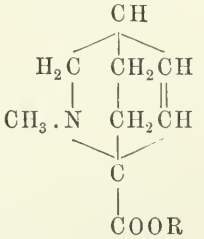


wobei sie zugleich die Lage des Hydroxyls in die β-Stellung zum Carboxyl verlegten, da Ecgonin sonst, bei der früheren γ-Stellung, ein Lacton geben müsste, was thatsächlich nicht zutrifft. Die Verwandlung des Ecgonins in p-Toluylsäure hätte nach Einhorn und Tahara folgende Zwischenstufen durchzumachen:

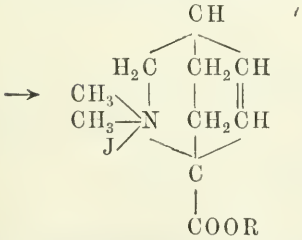
Ecgoninester



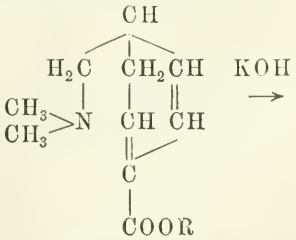
Anhydroecgoninester



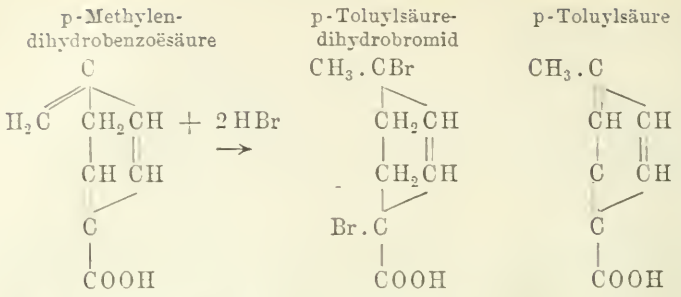
Jodmethylat des Anhydroecgoninesters



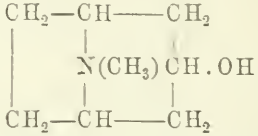
p-Dimethyldihydrobenzylamincarbonsäureester



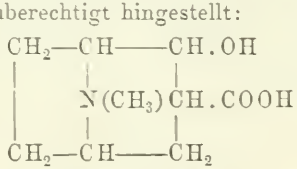
[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 26, I, 324 (1893).

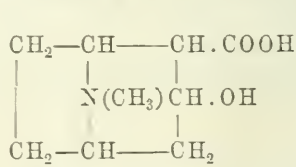


(71) Nachdem Willstätter erstens das Vorhandensein der Atomgruppe — $CH_2.CO.CH_2$ — in Tropin nachgewiesen[1]) und schliesslich den Abbau des Tropins bis zu normaler Pimelinsäure resp. Suberon durchgeführt hatte[2]), ertheilte er dem Ecgonin die seiner späteren Tropinformel:



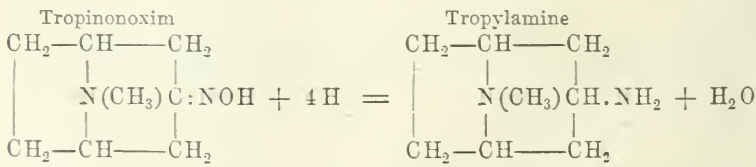
analoge Constitution, und zwar hat er folgende zwei Ausdrücke als gleichberechtigt hingestellt:

I. 

II. 

da es nicht festgestellt worden war, ob das Hydroxyl im Ecgonin dieselbe Stellung einnimmt, wie im Tropin. Eine weitere Untersuchung von Willstätter und W. Müller[3]) brachte die endgültige Entscheidung zwischen diesen Formeln, und zwar zu Gunsten der Formel II.

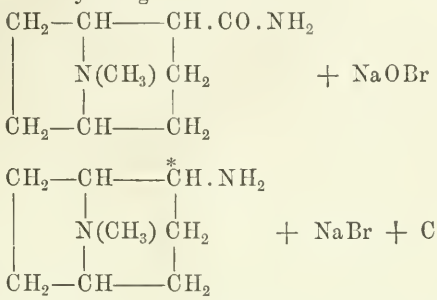
Zunächst wurde gezeigt, dass das Tropinonoxim (S. 89) durch Reduction mit Natriumamalgam in schwach essigsaurer und durch Natrium in siedender amylalkoholischer Lösung zwei Tropylamine liefert, welche im Sinne des Tropins und ψ-Tropins (S. 97) stereomer sind:



[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 30, III, 2679 (1897). — [2]) Ibid. 31, II, 1534, 2498 (1898). — [3]) Ibid. 31, I, 1212; III, 2655 (1898).

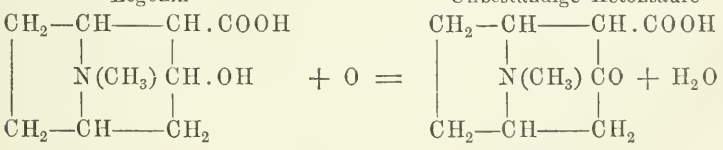
Durch Einwirkung von Natriumhypobromit nach Hofmann auf das Amid des durch Wasserstoffaddition an Anhydroecgonin entstehenden Hydroecgonidins gelang es ferner, die Carbamidogruppe durch den Aminorest zu ersetzen; das entstandene Amin, welches Isotropylamin genannt wurde, ist nun mit keinem der beiden früher erwähnten Tropylamine identisch, sondern stellungsisomer. Folglich verläuft seine Bildung nach der Formel:

Hydroecgonidinamid

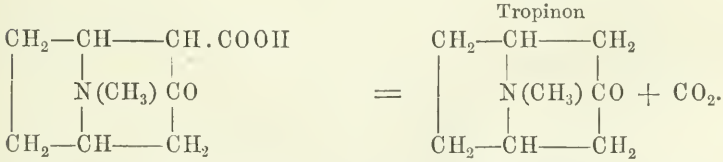


und auch das Ecgonin hat das Carboxyl in m-Stellung zum Stickstoff, an dem mit einem Stern bezeichneten Kohlenstoffatome. Die Stellung des Hydroxyls im Ecgonin wurde ferner festgestellt, indem es Willstätter und Müller gelang, dieses unter genau ermittelten Bedingungen durch Oxydation mit Chromsäure in Tropinon überzuführen, wobei eine unbeständige β-Ketonsäure als intermediäres Product auftritt; Ecgonin enthält also das Hydroxyl in derselben Stellung wie Tropin:

Ecgonin — Unbeständige Ketonsäure

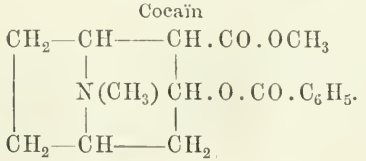


Tropinon



Dem Cocaïn kommt also die folgende Constitution zu:

Cocaïn



b) Darstellung und Eigenschaften des Cocaïns.

(72) Die älteren Isolirungsverfahren von Niemann[1]), Lossen[2]) und Trupheme[3]) sind seit 1885 durch die Methode von Bignon[4]) verdrängt worden, welche auf Anwendung von hochsiedendem Petroleumäther als Extractionsmittel beruht. Nach derselben werden die gepulverten Cocablätter unter mässigem Erwärmen und beständigem Schütteln mit einem Gemisch von verdünnter Sodalösung und Petroleum (Siedep. 200 bis 250°) behandelt, wobei das letztere die abgeschiedenen Basen aufnimmt. Die Masse wird alsdann abgepresst und die abgeklärten Flüssigkeitsschichten getrennt. Aus der mit verdünnter Salzsäure neutralisirten Petroleumalkaloidlösung scheidet sich das rohe Cocaïnhydrochlorid in Form eines weissen Niederschlages ab, der abgepresst und getrocknet wird. Die letzten gelöst bleibenden Antheile der Base gewinnt man durch Verdampfen der wässerigen Flüssigkeit.

Die Isolirung der Rohbase aus der Drogue wird an Ort und Stelle ausgeführt, und das Hydrochlorid der Rohbase gelangt aus Amerika in die europäischen Fabriken, in denen die weitere Verarbeitung auf reine Base resp. deren Salze vorgenommen wird. Die besten Qualitäten der Rohbase enthalten 94 Proc. reines Cocaïn, minderwerthige hingegen nur ca. 78 bis 89 Proc.[5]). Das Rohcocaïn enthält Rechtscocaïn, Benzoylecgonin, Isatropylcocaïn, Cinnamylcocaïn, Truxilline, Hygrin, sowie noch unbekannte Säurederivate des Ecgoninesters.

Cocaïn krystallisirt aus Alkohol in monoklinen, vier- bis sechsseitigen Säulen, die geruchlos sind und bei 98° schmelzen. Es ist sehr schwer in Wasser, leicht in Alkohol und Chloroform, sehr leicht in Aether löslich. Die Base dreht die Polarisationsebene nach links, $[\alpha]_D = -15{,}827^0 + 0{,}005848\,q$, wo q = die in 100 Thln. Chloroform gelöste Cocaïnmenge bedeutet. Wie schon erwähnt, wird Cocaïn beim Kochen mit Wasser in Benzoylecgonin[6]):

$$C_7H_{10}(O.C_7H_5O)(CO_2CH_3)N.CH_3 + H_2O = C_7H_{10}(O.C_7H_5O)(CO_2H)N.CH_3 + CH_3OH,$$

durch Salzsäure, verdünnte Schwefelsäure oder Barythydrat in Methylalkohol, Benzoësäure und Ecgonin gespalten[7]):

$$C_7H_{10}(O.C_7H_5O)(CO_2CH_3)N.CH_3 + 2H_2O = CH_3.OH + C_6H_5.CO_2H + C_7H_{10}(OH)(CO_2H)N.CH_3.$$

Beim Erhitzen mit Eisessig-Salzsäure auf 140° geht Cocaïn in Anhydroecgonin über:

---

[1]) Ann. Chem. Pharm. **114**, 213 (1860). — [2]) Ibid. **133**, 351 (1865). — [3]) Journ. de Pharm. et de Chim. [5] 3, 329 (1881). — [4]) Jahresber. 1885, S. 1714. — [5]) Einführung in das Studium der Alkaloide von Guareschi, 1896, S. 267. — [6]) Einhorn, Ber. deutsch. chem. Ges. **21**, I, 47 (1888); vergl. Paul, ibid. **19**, Ref. S. 29 (1886). — [7]) Lossen, Ann. **133**, 351 (1865).

$$C_7H_{10}(O.C_7H_5O)(CO_2CH_3)N.CH_3 + H_2O = CH_3.OH + C_6H_5.COOH + C_7H_9(CO_2H)N.CH_3.$$

Cocaïn ist ein geschätztes locales Anästheticum und wird wegen der kurzen Dauer seiner Wirkungen namentlich in der Therapie der Augenkrankheiten und in der zahnärztlichen Praxis angewandt. Zu länger andauernder Anästhesie kann es seiner Giftigkeit halber nicht benutzt werden. Es kommt als Hydrochlorid zur Verwendung. Die anästhetische Wirkung wird auch als empfindliches Erkennungsmerkmal für Cocaïn gebraucht. Ein kleiner Krystall des Hydrochlorids oder ein Tropfen einer Cacaïnlösung auf die Zunge gebracht, erzeugt ein eigenthümliches Gefühl der „Vertaubung" dieses Organs. Dieselbe Wirkung übt allerdings auch das künstliche Eucaïn oder der Benzoyl-n-methyltetramethyl-γ-oxypiperidincarbonsäuremethylester aus.

Nach Untersuchungen von Günther[1]) enthält das Handelscocaïn ein homologes Cocaïn, wahrscheinlich Benzoylecgoninäthylester, welches durch Lösen in Alkohol, Neutralisiren mit alkoholischer Salzsäure, sowie Umkrystallisiren der nach Fällen mit Aether in der Mutterlauge verbleibenden Base aus Petroleumäther isolirt wird. Die Base hat den Schmelzpunkt 110 bis 111° und zeigt die Eigenschaften des Cocaïns. Die Bildung dieser Base scheint auf Vorhandensein von Aethylalkohol in dem zur Darstellung von Handelscocaïn verwendeten Methylalkohol zu beruhen.

(73) Unter den Reactionen, die zur Erkennung von Cocaïn geeignet sind, seien folgende erwähnt.

Beim Erhitzen des Hydrochlorids mit alkoholischer Kalilösung im Probirröhrchen entwickelt sich nach einiger Zeit der leicht zu erkennende Geruch des Benzoësäuremethylesters. Concentrirte Schwefelsäure (1,84) entwickelt mit Cocaïn resp. dessen Salzen weisse, zum Husten reizende Dämpfe. Nach dem Erkalten sieht man den Rand des Gefässes mit Krystallen von Benzoësäure bedeckt. Circa 0,03 g Cocaïnhydrochlorid oder der freien Base, mit 1 cm³ Schwefelsäure im siedenden Wasserbade erhitzt, scheidet nach Verdünnen mit 3 cm³ Wasser beim Erkalten krystallisirte Benzoësäure aus.

Von Pikrinsäure, Gold- und Platinchlorid wird Cocaïn gelb gefällt. 5procentige Chromsäure- oder Kaliumchromat- resp. Kaliumdichromatlösungen erzeugen in der mit Salzsäure versetzten Lösung einen in glänzenden, orangegelben Blättchen krystallisirenden Niederschlag des Chromates, $C_{17}H_{21}NO_4 . H_2CrO_4$, welcher noch in Verdünnungen 1:1000 sichtbar ist. 1 cm³ einer 0,3-procentigen Kaliumpermanganatlösung ruft in einer Lösung von 0,01 g Cocaïnhydrochlorid in zwei Tropfen Wasser einen violetten Niederschlag (Cocaïnpermanganat?) hervor [Giesel[2])].

[1]) Chem. Centralbl. *1899*, I, S. 848. — [2]) Chem.-Zeit. *1886*, 71. Jahresber. *1886*, S. 1975.

Cocaïnhydrochlorid, $C_{17}H_{21}NO_4 . HCl$, wird im Grossen durch genaues Neutralisiren der Base mit verdünnter Salzsäure, Eindunsten der Lösung im Vacuum und Umkrystallisiren des Rückstandes aus einem Gemisch von Alkohol und Aether, von Benzol oder von Petroleumäther dargestellt. Es bildet Prismen oder Täfelchen resp. glänzende Blättchen, die bei 181,5° (ganz rein bei 201 bis 202°) schmelzen. Es löst sich in 0,75 Thln. Wasser und krystallisirt daraus mit 2 Mol. Krystallwasser, welches theilweise beim Liegen an der Luft entweicht.

Das Hydrobromid, $C_{17}H_{21}NO_4 . HBr$, gleicht dem Hydrochlorid gänzlich, zeigt aber geringere Löslichkeit.

Das Quecksilberdoppelsalz, $(C_{17}H_{21}NO_4 . HCl)HgCl_2$, schmilzt bei 122,5 bis 123° und löst sich bei 20° in Wasser im Verhältniss 0,513 : 100.

c) Synthesen und technische Darstellung des Cocaïns.

(74) Früher wurde schon erwähnt, dass es gleichzeitig W. Merck[1]) und Skraup[2]) gelang, zum ersten Male Cocaïn auf künstlichem Wege darzustellen, nämlich durch Erhitzen von Benzoylecgonin mit Methyljodid in methylalkoholischer Lösung, in Gegenwart von Kali oder Natron. Diese Bildungsweise giebt eine schlechte Ausbeute.

Eine bessere erhielt Merck durch Weglassung des Alkalis, sowie[3]) durch Erhitzen von Ecgonin mit Benzoësäureanhydrid und Methyljodid bei 100°:

$$C_9H_{15}NO_3 + (C_6H_5 . CO)_2O + 2\,CH_3J = C_{17}H_{21}NO_4 + 2\,HJ + C_6H_5 . CO_2CH_3.$$

In guter Ausbeute lässt sich Cocaïn aus Benzoylecgonin darstellen, wenn man dieses in methylalkoholischer Lösung mittelst Chlorwasserstoff esterificirt [Einhorn[4])]. Unter Anwendung anderer Alkohole entstehen die entsprechenden Ester des Benzoylecgonins.

Obige synthetische Methoden wurden für die Cocaïndarstellung wichtig, nachdem man gefunden hatte, dass sich Ecgonin aus dem unkrystallisirbaren, in grosser Menge bei der Isolirung des Cocaïns auftretenden Gemisch anderer, theilweise amorpher Basen in ähnlicher Weise gewinnen lässt, wie aus reinem Cocaïn. Man erhitzt zu dem Ende dieses Gemisch mit Salzsäure zum Sieden. Neben der aus rückständigem Cocaïn herrührenden Benzoësäure treten Zimmtsäure, Allo- und Isozimmtsäure, Isatropasäuren, Truxillsäuren etc. hierbei auf, während Ecgonin als einzige Base erzeugt wird und deshalb leicht isolirbar ist. Nach dem Verfahren von Liebermann und Giesel[5]) oder von Einhorn und Klein[6]) führt man dann das Ecgonin in Cocaïn über.

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 18, II, 2264 (1885). — [2]) Monatsh. Chem. 6, 556 (1885). — [3]) Ber. deutsch. chem. Ges. 18, II, 2953 (1885). — [4]) Ibid. 21, I, 47 (1888). — [5]) Ibid. 21, II, 3196 (1888). — [6]) Ibid. 21, II, 3335 (1888).

Bei der technischen Darstellung von Ecgonin nach Liebermann und Giesel werden die amorphen Cocaïnrückstände eine Stunde lang mit Salzsäure erhitzt und das Product in Wasser gegossen. Hierbei werden die oben genannten Säuren abgeschieden. Das Filtrat wird eingeengt, bis sich Krystalle von Ecgoninhydrochlorid abzuscheiden beginnen, und letzteres durch Zusatz von Alkohol und Aether ausgefällt. Eine weitere Menge wird durch Abdestilliren der Mutterlauge gewonnen.

Zur Ueberführung des erhaltenen Ecgonins in Benzoylecgonin wird eine heissgesättigte wässerige Lösung des Ecgonins mit Benzoësäureanhydrid eine Stunde lang im Wasserbade erhitzt. Zur Abscheidung von überschüssigem Benzoësäureanhydrid und Benzoësäure wird das krystallinisch erstarrte Product mit Aether behandelt. Aus dem rückständigen Gemisch von Benzoylecgonin und Ecgonin wird letzteres mit wenig Wasser ausgezogen und kann zu einer neuen Darstellung von Cocaïn benutzt werden.

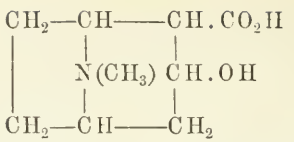
Benzoylecgonin wird dann durch Esterificirung in methylalkoholischer Lösung mit Chlorwasserstoff quantitativ in Cocaïn überführt.

Einhorn und Klein esterificiren zunächst das Ecgonin durch Auflösen des Hydrochlorids in Methylalkohol und Einleiten von trockenem Salzsäuregas, bis die Flüssigkeit, welche im Verlaufe der Reaction heiss wird, sich wieder abgekühlt hat. So wird noch ungefähr eine Stunde am Rückflusskühler erwärmt und nachher eingeengt. Durch Zusatz von Soda zur wässerigen Lösung des Rückstandes wird der Ester in Freiheit gesetzt. Zur Ueberführung in Cocaïn wird der Ecgoninmethylester wieder in das Hydrochlorid verwandelt, und das trockene Salz mit der gleichen Menge Benzoylchlorid einige Stunden auf dem Wasserbade erhitzt, bis eine homogene Masse entstanden ist und die Entwickelung von Chlorwasserstoff nachgelassen hat. Wird dann heissflüssig in Wasser eingetragen, so scheidet sich Benzoësäure ab, während salzsaures Cocaïn in Lösung bleibt und daraus durch Soda oder Ammoniak abgeschieden werden kann.

d) Ecgonin, $C_9H_{15}NO_3 + H_2O$.

(75) Diese Base wird, wie schon erwähnt, durch Spaltung von Cocaïn und seiner ähnlich gebauten Nebenalkaloide (S. 116) vermittelst Salzsäure, verdünnter Schwefelsäure oder Barythydrat erhalten [1]). Die technische Darstellung der Base aus den unkrystallisirbaren Cocaïnrückständen wurde schon oben skizzirt. Ebenso wird betreffs der Constitution des Ecgonins, welche durch folgende, von Willstätter und Müller [2]) aufgestellte Formel

[1]) Vergl. über die Literaturangaben unter Cocaïn (S. 108). — [2]) Ber. deutsch. chem. Ges. 31, III, 2655 (1898).



veranschaulicht wird, auf die frühere, ausführliche Darlegung (S. 112 ff.) hingewiesen.

Ecgonin krystallisirt aus absolutem Alkohol in monoklinen Prismen, die nach dem Trocknen bei 140°, bei 198° unter Bräunung schmelzen. Es löst sich leicht in Wasser, schwieriger in absolutem Alkohol, während es in Aether unlöslich ist. Es zeigt die Eigenschaften der Aminosäuren und verbindet sich sowohl mit Basen wie mit Säuren zu Salzen. Die Carboxylgruppe wird nicht durch eine saure Reaction angezeigt, wohl aber dadurch, dass die Alkalisalze nicht durch Kohlensäure zerlegt werden und durch die Esterificirbarkeit bei der Behandlung mit Alkohol und Chlorwasserstoff. Die alkoholische Hydroxylgruppe giebt sich zu erkennen durch die Fähigkeit des Körpers, mit Säurechloriden und -anhydriden Säureester zu bilden, sowie durch die leicht verlaufende Wasserabspaltung, wobei Anhydroecgonin entsteht:

$$\underset{\text{Ecgonin}}{C_9H_{15}NO_3} = H_2O + \underset{\text{Anhydroecgonin}}{C_9H_{13}NO_2}.$$

In der einen wie in der anderen Weise können eine Menge weiter unten zu beschreibender Derivate gewonnen werden.

Die für die Constitutionsbestimmung wichtigen Reactionen, nämlich die Ueberführung des Ecgonins durch Destillation mit Zinkstaub in Methylamin und α-Aethylpyridin, die Bildung von Tropidin durch Erhitzen mit Salzsäure und die Oxydation zu Tropinsäure und Ecgoninsäure, wurden schon S. 110 erwähnt, ebenso die Umwandlung in Isotropylamin und Tropinon (S. 113).

Unter den Salzen des Ecgonins sind die wichtigsten:

Das Hydrochlorid, $C_9H_{15}NO_3 . HCl$, krystallisirt aus Wasser in rhombenartigen, asymmetrischen Tafeln, welche bei 246° schmelzen und in Alkohol schwer löslich sind.

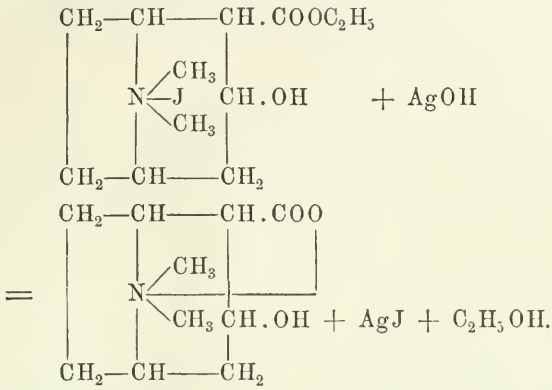
Das Platinsalz, $(C_9H_{15}NO_3 . HCl)_2PtCl_4$, wird durch Versetzen der wässerigen Lösung mit Alkohol in orangerothen Spiessen abgeschieden, die in Wasser leicht löslich sind und bei 226° schmelzen.

Das Goldsalz, $(C_9H_{15}NO_3 . HCl)AuCl_3$, krystallisirt nach Lehmann[1]) aus absolutem Alkohol in anscheinend regulären Würfeln, aus der mit etwas Wasser versetzten alkoholischen Lösung in flachen, prismatischen Krystallen des rhombischen Systems, aus der mit viel Wasser verdünnten in monosymmetrischen, in spitzem Winkel begrenzten Krystallen, aus salzsäurehaltiger Lösung in monosymmetrischen, tetragonalen Prismen.

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 21, II, 3037 (1888).

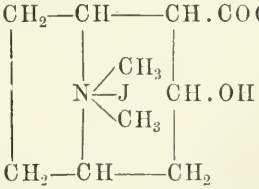
Methylbetaïn des Ecgonins, $C_{10}H_{17}NO_3$. Wird das Jodmethylat des Ecgoninäthylesters mit Silberhydroxyd digerirt, so gewinnt man, wie Willstätter fand[1]), eine neutral reagirende Lösung, welche beim Verdunsten über Schwefelsäure das Methylbetaïn als hygroskopische, krystallinische Masse hinterlässt. Aus Alkohol umkrystallisirt, tritt der Körper in feinen, farblosen Prismen auf, die bei 278° unter Zersetzung schmelzen.

Seine Bildung erfolgt nach der Gleichung:



Beim Auflösen in der berechneten Menge Jodwasserstoffsäure geht er in das

Ecgoninjodmethylat, $C_9H_{15}O_3N.CH_3J$, über, welches aus Alkohol in Prismen vom Zersetzungspunkt 238 bis 239° abgeschieden wird. Der Körper reagirt sauer und verhält sich, wie die Titration zeigt, wie eine einbasische Säure, was auch mit seiner Formel



übereinstimmt.

Der Methylester, $C_8H_{14}O(CO_2CH_3)N$, ist nur in Form seines salzsauren Salzes, $C_{10}H_{17}NO_3.HCl + H_2O$, bekannt. Er entsteht durch Einleiten von Salzsäuregas in die methylalkoholische Lösung des Ecgonins [Einhorn und Klein[2])], und krystallisirt aus Alkohol in durchsichtigen, krystallwasserhaltigen Prismen, die bei 212° unter Zersetzung schmelzen. Durch Benzoyliren geht er in Cocaïn über (S. 117).

---

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 32, II, 1637 (1899). — [2]) Ibid. 21, II, 3336 (1888).

Ecgoninamid, $C_8H_{14}O(CO.NH_2)N$, erhielten Einhorn und Konek de Norwall[1]) durch Erwärmen des Ecgoninmethylesters mit starkem, alkoholischem Ammoniak bei 100°. Es krystallisirt aus absolutem Alkohol in glänzenden, triklinen Prismen, aus Chloroform in verfilzten Nädelchen vom Schmelzpunkt 198°.

Behandelt man das Ecgoninamid in wässeriger Lösung mit Natronlauge und nicht zu viel Benzoylchlorid, so bildet sich unter Wasserabspaltung das benzoylirte Ecgoninnitril, $C_8H_{13}(O.COC_6H_5)(CN)N$, welches bei 105° schmilzt. Das freie Nitril, $C_8H_{14}O(CN)N$, entsteht beim trockenen Erhitzen des Amides mit Benzoylchlorid auf 100 bis 105° und schmilzt bei 145,5°.

(76) Rechts- oder d-Ecgonin, $C_9H_{15}NO_3$, stellten zuerst Einhorn und Marquardt[2]) durch Erwärmen von gewöhnlichem, linksdrehendem Ecgonin mit concentrirter Kalilauge (1 : 21) auf dem Wasserbade dar. Der Körper entsteht, in Folge derselben Einwirkung, auch bei Behandlung des Cocaïns, Benzoylecgonins, sowie der Nebenalkaloide des Cocaïns mit Kali. Gleichzeitig fanden es Liebermann und Giesel[3]) als Spaltungsproduct des von ihnen unter den Nebenalkaloiden des Cocaïns aufgefundenen d-Cocaïns (siehe unten). d-Ecgonin entsteht ferner durch Einwirkung von Methyljodid auf das Nor-d-ecgonin [Einhorn und Friedländer[4])]. Es bildet aus Alkohol glänzende, bei 254° schmelzende Krystalle und ist schwerer löslich als das gewöhnliche Ecgonin. Mit Eisessigsalzsäure auf 140° erhitzt, bildet sich gewöhnliches Anhydroecgonin. Aus der Bildung dieses Ecgonins aus dem gewöhnlichen geht hervor, dass die beiden Körper stereomer sind; doch stellen sie keine optischen Antipoden dar.

Das Hydrochlorid, $C_9H_{15}NO_3.HCl$, krystallisirt aus absolutem Alkohol, worin es schwer löslich ist, in langgestreckten, monoklinen Prismen, welche bei 236° schmelzen. Eine 4,4 procentige Lösung desselben in Wasser zeigt im 2 dcm-Rohre eine Drehung von 1,6°.

Das Golddoppelsalz, $(C_9H_{15}NO_3.HCl).AuCl_3$, schmilzt bei 220°.

Der Methylester, $C_8H_{14}O(CO_2CH_3)N$, wird beim Einleiten von Chlorwasserstoff in die methylalkoholische Lösung des d-Ecgonins erhalten und bildet langgestreckte, bei 115° schmelzende Prismen. Durch Erhitzen mit Benzoylchlorid auf 150 bis 160° entsteht (Einhorn und Marquardt)

(77) d-Cocaïn, $C_{17}H_{21}NO_4$, welches, wie erwähnt, auch das gewöhnliche Cocaïn begleitet und in den bei seiner Darstellung abfallenden Nebenproducten zu finden ist (Liebermann und Giesel). Möglicher

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 26, I, 963 (1893). — [2]) Ibid. 23, I, 468, 981 (1890). — [3]) Ibid. 23, I, 508, 926 (1890). — [4]) Ibid. 26, II, 1491 (1893).

Weise verdankt die Base der Einwirkung der bei Verarbeitung des Productes angewandten Alkalien auf gewöhnliches Cocaïn ihre Entstehung. Durch Ueberführung in das schwer lösliche Nitrat, $C_{17}H_{21}NO_4 . HNO_3$, gereinigt, erstarrt das anfangs ölig erhaltene synthetische Alkaloid zu einer krystallinischen Masse. Es bildet harte, bei 46 bis 47° schmelzende Krystalle, die rechtsdrehend sind.

Das Hydrochlorid, $C_{17}H_{21}NO_4 . HCl$, krystallisirt aus absolutem Alkohol in grossen, wahrscheinlich monoklinen Blättern, die bei 205° schmelzen. Eine 1,9 procentige, verdünnt alkoholische Lösung dreht die Polarisationsebene im 2 dcm-Rohre etwa um 1,5° nach rechts.

Durch Esterificirung des d-Ecgonins mit anderen Alkoholen stellten Einhorn und Marquardt verschiedene andere Ecgoninester dar, und aus denselben durch Benzoylirung die entsprechenden homologen d-Cocaïne, welche sämmtlich rechtsdrehend sind.

Mit Ausnahme des Benzoyl-d-ecgoninäthylesters, $C_8H_{13}(O . C_7H_5O)(CO_2 . C_2H_5)N$, welcher bei 57° schmilzt, sind alle diese Körper Oele, die nicht krystallisirt werden konnten.

e) Acylderivate des Ecgonins und seines Methylesters.

(78) Diese Verbindungen entstehen durch Einwirkung von Säureanhydriden und Wasser auf das Ecgonin (Liebermann und Giesel) resp. von Benzoylchlorid auf den Ecgoninester (Einhorn und Klein) oder Esterification der Acylecgonine (Liebermann und Giesel). Sie sind deshalb wichtig, weil viele von ihnen im Rohcocaïn vorkommen und theilweise auch daraus isolirt worden sind.

Benzoyl-d-ecgonin, $C_8H_{13}(O . C_7H_5O)(CO_2H)N$, bildet sich durch kurzes Erhitzen des d-Cocaïns mit verdünnter Salzsäure bei 90°. Die freie Base ist nicht isolirt worden. Das salzsaure Salz, $C_{16}H_{19}NO_4 . HCl$, schmilzt bei 244 bis 245°.

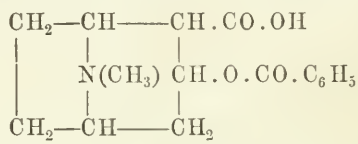
Benzoylecgonin, $C_9H_{14}(O . CO . C_6H_5)O_2N$, wurde von W. Merck[1]) im Jahre 1885 in den Nebenproducten der Cocaïndarstellung aufgefunden. Da derselbe Körper nach Einhorn[2]) auch durch längeres Kochen von Cocaïn mit Wasser gebildet wird, $C_{17}H_{21}NO_4 + H_2O = C_{16}H_{19}NO_4 + CH_3 . OH$, so ist es fraglich, ob er schon in der Cocapflanze vorhanden ist und somit ein natürliches Alkaloid darstellt, und nicht vielleicht der vorläufigen Behandlung des Rohcocaïns seine Entstehung verdankt. Synthetisch wurde das Benzoylecgonin, wie erwähnt, von Liebermann und Giesel[3]) durch Erhitzen einer heissgesättigten wässerigen Ecgoninlösung mit Benzoësäureanhydrid im Wasserbade dargestellt.

---

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. **18**, I, 1594 (1885); Monatsh. Chem. **6**, 556 (1885). — [2]) Ber. deutsch. chem. Ges. **21**, I, 47 (1888). — [3]) Ibid. **21**, II, 3196 (1888).

Benzoylecgonin krystallisirt aus siedendem Wasser mit 4 Mol. Krystallwasser in rhombischen Nadeln oder Prismen, die bei 86 bis 87° in dem Krystallwasser schmelzen, nach Entweichen desselben wird die Masse bei etwa 125° fest und schmilzt zum zweiten Male bei 195°. Es löst sich in kaltem Wasser wenig, leicht in kochendem Wasser und Alkohol, ist aber in Aether unlöslich. Durch Esterification der methylalkoholischen Lösung mit gasförmiger Salzsäure wird Cocaïn zurückgebildet.

Benzoylecgonin hat demnach die Constitution:



l-Cinnamylecgonin, $C_8H_{13}(O.CO.CH:CH.C_6H_5)(CO_2H)N$, erhielt Liebermann[1]) durch Erhitzen von gewöhnlichem Ecgonin mit Zimmtsäureanhydrid und Wasser im Wasserbade. Es krystallisirt aus der alkoholischen Lösung auf Zusatz von Aether in glasglänzenden Spiessen, welche in kaltem Wasser schwer, in heissem leicht löslich sind und bei 216° unter Zersetzung schmelzen. Durch Einleiten von Salzsäuregas in seine methylalkoholische Lösung entsteht

l-Cinnamylcocaïn, $C_8H_{13}(O.CO.CH:CH.C_6H_5)(CO_2CH_3)N$. Liebermann vermuthete, dass diese Verbindung ein Begleiter des pflanzlichen Cocaïns sei; in der That gelang es Giesel[2]), nachdem die Verbindung in obiger Weise synthetisch dargestellt worden war, sie in dem Rohcocaïn nachzuweisen, wo sie in nicht unbeträchtlicher Menge vorkommt[3]). l-Cinnamylcocaïn ist in Wasser fast unlöslich, in Alkohol, Aether, Aceton, Chloroform und Benzol löst es sich leicht. Man erhält es aus warmem Petroleumäther in wasserklaren, zu Rosetten vereinigten Nadeln, die bei 121° schmelzen. Es wird beim Erhitzen mit Salzsäure im Wasserbade nach folgender Gleichung zerlegt:

$$\underset{}{C_{19}H_{23}NO_4} + 2\,H_2O = \underset{\text{Ecgonin}}{C_9H_{15}NO_3} + \underset{\text{Zimmtsäure}}{C_9H_8O_2} + CH_4O.$$

In Chloroformlösung zeigt die Base bei $p = 10$, $t = 15°$, $[\alpha]_D = -4{,}7°$ (Hesse).

Das Hydrochlorid, $C_{19}H_{23}NO_4.HCl$, krystallisirt aus Wasser in glasglänzenden, langen Blättern, die 2 Mol. H_2O enthalten und entwässert bei 176° schmelzen.

Saure wässerige Lösungen von Cinnamylcocaïn geben mit Pikrinsäure eine gelbe, harzige, mit Chromsäure eine schön orange, mit Quecksilberchlorid eine weisse, mit Goldchlorid eine citronengelbe, flockig krystallinische, mit Platinchlorid eine zuerst amorphe, helle Fällung,

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 21, II, 3373 (1888). — [2]) Ibid. 22, II, 2661 (1889). — [3]) Vergl. auch Hesse, Ann. Chem. Pharm. 271, 184 (1892).

welche sich allmählich in schwerere Krystallnadeln verwandelt. Dieses Platinsalz, $(C_{19}H_{23}NO_4.HCl)_2PtCl_4$, schmilzt bei 217°.

Das isomere d-Cinnamylcocaïn, $C_{19}H_{23}NO_4$, entsteht nach Einhorn und Deckers[1]) durch Erhitzen von d-Ecgoninmethylester mit Cinnamylchlorid auf 150 bis 160°. Es fällt beim Abscheiden aus dem salzsauren Salze als Oel aus, welches zu langen, strahlenförmig gruppirten Prismen vom Schmelzpunkt 68° erstarrt.

Das salzsaure Salz, $C_{19}H_{23}NO_4.HCl$, bildet aus heissem Wasser schöne Nadeln, die bei 186 bis 188° schmelzen. Eine 2,11 procentige alkoholische Lösung zeigt im 2 dcm-Rohr eine Drehung von + 2°.

Das Platindoppelsalz, $(C_{19}H_{23}NO_4.HCl)_2PtCl_4$, schmilzt bei 208 bis 210°.

Das entsprechende Cinnamyl-d-ecgonin, $C_8H_{13}(O.CO.CH:CH.C_6H_5)(CO_2H)N$, entsteht in Form seines bei 236° unter Zersetzung schmelzenden salzsauren Salzes, $C_{18}H_{21}NO_4.HCl$, durch Einwirkung von Cinnamylchlorid auf das Hydrochlorid des d-Ecgonins, sowie aus Zimmtsäureanhydrid, Wasser und Ecgonin bei Wasserbadtemperatur. Die freie Base fällt zuerst ölig aus, erstarrt aber allmählich.

(79) Ausser Zimmtsäure hatte Liebermann[2]) aus dem beim Verseifen der bei der Cocaïndarstellung gewonnenen amorphen Rückstande zwei der Zimmtsäure isomere Säuren isolirt, welche er als mit letzterer stereomer auffasste und die er Isozimmtsäure (vom Schmelzpunkt 57°) und Allozimmtsäure (Schmelzpunkt 68°) nannte. Hiernach wurde das Vorhandensein der entsprechenden Cocabasen, der Isocinnamyl- und Allocinnamylcocaïne, in dem ursprünglichen Gemisch sehr wahrscheinlich. Es ist nicht gelungen, diese Alkaloide daraus abzuscheiden, wohl aber hat Liebermann[3]) aus dem Allozimmtsäureanhydrid, Wasser und Ecgonin im Wasserbade das Allocinnamylcocaïn, $C_{19}H_{23}NO_4$, synthetisch dargestellt. Es ist ölförmig.

Isovaleryl-d-ecgonin, $C_{14}H_{23}NO_4$, ist fest und schmilzt bei 224° unter Zersetzung, sein Methylester, $C_8H_{13}(O.C_5H_9O)(CO_2CH_3)N$, ist dagegen ölig. Ebenso ist der isomere, aus gewöhnlichem l-Ecgonin von Einhorn und Klein[4]) dargestellte Isovaleryl-l-ecgoninmethylester ein Oel.

Anisylecgonin, $C_8H_{13}(O.CO.C_6H_4.OCH_3)(CO_2H)N$, erhielt Liebermann[5]) in gewöhnlicher Weise aus Anisanhydrid, Wasser und Ecgonin. Es krystallisirt auf Zusatz von Aether zur alkoholischen Lösung in Nadeln, die bei 194° schmelzen. Beim Einleiten von Chlorwasserstoff in die methylalkoholische Lösung entsteht dann das ent-

---

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 24, I, 7 (1891). — [2]) Ibid. 23, I, 141, 512; II, 2510 (1890). — [3]) Ibid. 27, II, 2046 (1894). — [4]) Ibid. 21, II, 3337 (1888) — [5]) Ibid. 22, I, 132 (1889).

sprechende Anisylcocaïn, $C_8H_{13}(O.CO.C_6H_4.OCH_3)(CO_2CH_3)N$, welches ein zähflüssiges Oel darstellt.

Die Truxillsäuren und Truxilline.

(80) Im Jahre 1887 isolirte Hesse[1]) aus den amorphen Nebenalkaloiden des Cocaïns zwei amorphe Basen, die er Cocamin und Cocaïdin nannte. Liebermann nahm etwas später[2]) die Untersuchung der Nebenalkaloide des Cocaïns auf. Aus der in Petroleumäther schwer löslichen Fraction resultirte ein kreideartiges Gemenge von Basen, welche beim Kochen mit Salzsäure leicht in Ecgonin, Methylalkohol und zwei Säuren von der Zusammensetzung der Zimmtsäure, $C_9H_8O_2$, gespalten wurden:

$$C_{19}H_{23}NO_4 + 2H_2O = CH_4O + C_9H_8O_2 + C_9H_{15}NO_3,$$

aber weder mit dieser Säure, noch mit der isomeren Atropasäure, $C_6H_5.C\begin{matrix}\diagup\!\!\diagup CH_2 \\ \diagdown CO_2H\end{matrix}$, identisch waren. Spätere Untersuchungen[3]) lehrten, dass diese Säuren, die er zunächst Isotropasäure, aber später Truxillsäuren nannte, Polymere der Zimmtsäure und Atropasäure darstellen, und zwar bimolecular, nach der Formel $C_{18}H_{16}O_4$ zusammengesetzt sind. Da sie bei der Destillation in Zimmtsäure übergehen, aber gegen Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung beständig sind, fasste Liebermann sie als Diphenyltetramethylendicarbonsäuren vom Typus:

$$\begin{array}{l} C_6H_5.CH{-}CH.CO_2H \\ \qquad\quad | \qquad\ \ | \\ C_6H_5.CH{-}CH.CO_2H \end{array}$$

auf, was mit ihrem ganzen Verhalten gut übereinstimmt. Aus den direct erhaltenen beiden Truxillsäuren, die er α- und β-Truxillsäure nannte, bezw. aus zwei aus denselben durch Umlagerung erhaltenen Isomeren, der γ- und δ-Truxillsäure, stellte er dann die entsprechenden Cocaïne dar. Letztere werden im Folgenden unter den betreffenden Säuren beschrieben.

α-Truxillsäure, $C_{18}H_{16}O_4$. Wie erwähnt, spalten sich die in Petroleumäther schwer löslichen amorphen Begleiter des Cocaïns beim Kochen mit Salzsäure in Ecgonin und zwei isomere Säuren, die α- und β-Truxillsäure, die vermittelst der Baryumsalze getrennt werden können. Die α-Truxillsäure bildet nämlich ein in Wasser lösliches, die β-Säure hingegen ein unlösliches Baryumsalz.

α-Truxillsäure erhielt man in etwa der doppelten Menge wie die β-Truxillsäure bei der Spaltung der rohen Truxilline. Jene krystallisirt aus 50 procentigem Alkohol in kleinen, farblosen Nadeln, die bei 274°

---

[1]) Pharm. Ztg. 1887, S. 407, 668; vergl. auch Ber. deutsch. chem. Ges. 22, I, 665 (1889). — [2]) Ibid. 21, II, 2342 (1888). — [3]) Ibid. 22, I, 124, 130, 680, 782; II, 2240 (1889); 23, II, 2516 (1890).

schmelzen. Sie ist in Aether, Benzol, Schwefelkohlenstoff sehr schwer löslich, löst sich dagegen in heissem Eisessig.

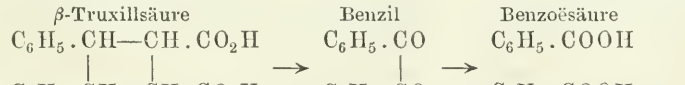
Die Säure wird sehr leicht, schon beim kurzen Stehen mit alkoholischer Salzsäure, esterificirt. Der Diäthylester, $C_{18}H_{14}O_4(C_2H_5)_2$, krystallisirt aus Alkohol in Nadeln, welche bei 146° schmelzen. Der Dimethylester, $C_{18}H_{14}O_4(CH_3)_2$, kommt aus Methylalkohol in bei 174° schmelzenden Nadeln heraus.

Durch Erhitzen mit Essigsäureanhydrid geht α-Truxillsäure in ein bei 191° schmelzendes Anhydrid über, welches indess bei Behandlung mit Basen nicht die ursprüngliche Truxillsäure bildet, sondern eine neue isomere Säure, die γ-Truxillsäure genannt worden ist [1]). Dagegen entsteht das eigentliche α-Truxillsäureanhydrid, $C_{18}H_{14}O_3$, welches mit Alkalien die entsprechende Säure regenerirte, wenn man das Natronsalz der Säure mit einer benzolischen Lösung des bei 125° schmelzenden α-Truxillsäurechlorids, $C_{18}H_{14}O_2Cl_2$, kocht. Das Anhydrid stellt ein kreideartiges Pulver dar.

Durch Kochen von Ecgonin mit dem Anhydrid oder Chlorid der α-Truxillsäure entsteht die entsprechende Ecgoninverbindung, welche, in methylalkoholischer Lösung mit Chlorwasserstoff esterificirt, in das α-Truxillin, $C_{38}H_{46}N_2O_8$, oder α-Truxillsäurecocaïn übergeht [2]). Es ist in allen Eigenschaften mit der von Liebermann aus den amorphen Cocanebenalkaloiden isolirten Base identisch. Es ist amorph und schmeckt stark bitter. α-Truxillin dürfte mit dem Cocamin von Hesse [3]) identisch sein.

(81) β-Truxillsäure, $C_{18}H_{16}O_4$, stellt die bei der Aufspaltung der rohen Truxilline der Cocapflanze mit Salzsäure resultirende Säure dar, die ein in Wasser unlösliches Baryumsalz (siehe oben) bildet. Sie krystallisirt aus Alkohol und ist in kochendem Wasser viel löslicher als die α-Säure. Der Schmelzpunkt liegt bei 206° [4]). Durch Schmelzen mit Kali geht die Säure in δ-Truxillsäure (siehe unten) über.

Im Gegensatz zu den übrigen Truxillsäuren, welche bei der Oxydation nur Kohlensäure und Benzoësäure bilden, giebt die β-Säure ein leicht fassbares Zwischenproduct, welches einen Einblick in ihre Constitution gestattet. Es entsteht nämlich Benzil neben Benzoësäure, woraus hervorgeht, dass die β-Truxillsäure die beiden Phenylgruppen und, da sie ein Polymerisationsproduct der Zimmtsäure ist, folglich auch die beiden Carboxyle an benachbarten Kohlenstoffatomen enthält [5]):



[1]) Liebermann, Ber. deutsch. chem. Ges. 22, I, 126 (1889). — [2]) Liebermann und Drory, ibid. 22, I, 682 (1889). — [3]) Ann. Chem. Pharm. 271, 187 (1892); Ber. deutsch. chem. Ges. 22, I, 665 (1889). — [4]) Liebermann, ibid. 21, II, 2347 (1888). — [5]) Derselbe, ibid. 22, II, 2254 (1889).

Der Dimethylester der β-Truxillsäure, $C_{18}H_{14}O_4(CH_3)_2$, entsteht in gewöhnlicher Weise und bildet eine zähe Masse, die nach längerem Stehen fest wird und dann bei 91° schmilzt. Der Diäthylester ist ein zähflüssiges Oel.

Durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf die Säure wird ihr Anhydrid, $C_{18}H_{14}O_3$, gebildet, welches in rhombischen, bei 116° schmelzenden Kryställchen erhalten wird. Aus demselben und Ecgonin entsteht in Benzollösung im Wasserbade

β-Truxillsäureecgonin, $C_{36}H_{42}N_2O_8$, welches aus Alkohol in schönen, farblosen Nadeln krystallisirt, die bei 202° unter Zersetzung schmelzen. Beim Esterificiren mit Chlorwasserstoff in methylalkoholischer Lösung entsteht

β-Truxillin, $C_{38}H_{46}N_2O_8$, oder β-Truxillsäureecgoninmethylester. Es ist amorph und gleicht dem natürlichen β-Truxillin, welches nach Obigem unter den Nebenalkaloiden des Cocaïns vorkommt, gänzlich. Es fängt schon bei 45° zu sintern an, ohne einen bestimmten Schmelzpunkt zu zeigen. Auf die Zunge gebracht, erregt die Base wegen ihrer Unlöslichkeit erst nach einiger Zeit das eigenthümliche taube Gefühl, welches das Cocaïn hervorruft, und besitzt dann auch einen bitteren Geschmack [1]).

(82) γ-Truxillsäure, $C_{18}H_{16}O_4$, bildet sich, wie erwähnt, aus seinem Anhydride, welches durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf α-Truxillsäure entsteht [2]). Beim Erwärmen mit Alkali wird das Anhydrid leicht zu der Säure gelöst, die durch Salzsäure ausgefällt und, aus stark verdünntem Alkohol umkrystallisirt, Nadeln bildet, die bei 228° schmelzen. Sie liefert ein lösliches Baryumsalz und spaltet sich beim Destilliren in Zimmtsäure. Essigsäureanhydrid erzeugt wieder das zu ihrer Darstellung angewandte

Anhydrid, $C_{18}H_{14}O_3$, welches weisse, bei 191° schmelzende Nadeln bildet.

Der Dimethylester, $C_{18}H_{14}O_2(CH_3)_2$, krystallisirt aus verdünntem Methylalkohol in glänzenden Nadeln, die den Schmelzpunkt 126° zeigen.

γ-Truxillin oder γ-Truxillsäureecgoninester, $C_{38}H_{46}N_2O_8$, wurde von Liebermann [3]) aus dem Anhydrid, Ecgonin und Wasser im Wasserbade, sowie durch Esterification des so gebildeten rohen γ-Truxillsäureecgonins mit Methylalkohol und Chlorwasserstoff dargestellt. Es bildet ein kreideähnliches Pulver, welches den rohen Truxillinen der Cocapflanze gänzlich ähnelt, und fängt bei 63° zu sintern an, ohne einen regelmässigen Schmelzpunkt zu zeigen.

(83) δ-Truxillsäure, $C_{18}H_{16}O_4$, ist wieder ein Umwandlungsproduct der β-Truxillsäure und entsteht, wie schon angegeben,

[1]) Liebermann u. Drory, Ber. deutsch. chem. Ges. 22, I, 680 (1889). — [2]) Derselbe, ibid. 22, I, 126 (1889). — [3]) Ibid. 22, I, 131 (1889).

durch Schmelzen derselben mit Kali [1]). Sie scheidet sich aus heissem Wasser, worin sie ziemlich schwer löslich ist, in glänzenden, langen Nadeln, die bei 174° schmelzen, aus. Von den isomeren α- und β-Säuren unterscheidet sie sich durch ihre Löslichkeit in siedendem Wasser, von allen übrigen Truxillsäuren durch den viel niedrigeren Schmelzpunkt, sowie dadurch, dass sie in Barytwasser leicht löslich ist, aber doch ein sehr schwer lösliches, in schönen, wasserklaren Prismen krystallisirendes Baryumsalz bildet, welches sich nach einiger Zeit ausscheidet.

Der Dimethylester, $C_{18}H_{14}O_4(CH_3)_2$, bildet aus verdünntem Methylalkohol glasglänzende, bei 77° schmelzende Nadeln.

f) Umwandlungsproducte des Ecgonins.

(84) Nor-l-ecgonin oder Cocayloxyessigsäure, $C_8H_{13}NO_3$. Wie Tropin in Tropigenin (S. 87), lässt sich Ecgonin nach Einhorn [2]) durch Oxydation mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung in eine Verbindung überführen, die eine Methylgruppe weniger enthält, als das Ausgangsproduct. Da sie sich nitrosiren lässt, ist sie aus Ecgonin durch Abspaltung des am Stickstoff gebundenen Methyls entstanden:

$$\underset{\text{Ecgonin}}{C_7H_{10}(OH)(CO_2H):N.CH_3} + 3\,O = \underset{\text{Norecgonin}}{C_7H_{10}(OH)(CO_2H):NH} + CO_2 + H_2O.$$

Der Körper entsteht auch durch Abspaltung der Benzoylgruppe aus der unten beschriebenen Cocaylbenzoylessigsäure vermittelst concentrirter Salzsäure:

$$C_7H_{10}(O.CO.C_6H_5)(CO_2H)NH + H_2O = C_7H_{10}(OH)(CO_2H)NH + C_6H_5.CO_2H.$$

Aus dem salzsauren Salze mit Silberoxyd und durch nachheriges Einleiten von Schwefelwasserstoff isolirt, bildet das Nor-l-ecgonin, wenn man es aus der methylalkoholischen Lösung durch Aether abscheidet, lange Nadeln, die bei 233° schmelzen und in Wasser sehr leicht löslich sind.

Das Goldsalz, $(C_8H_{13}NO_3.HCl).AuCl_3 + 2\,H_2O$, ist schwer löslich und für die Verbindung charakteristisch. Es krystallisirt aus Eisessig in monoklinen Prismen, aus Wasser in gelben Nadeln, die bei 211° schmelzen.

Die Benzoylverbindung oder Nor-l-benzoylecgonin, $C_7H_{10}(O.CO.C_6H_5)(CO_2H)NH$, wird in ähnlicher Weise durch Oxydation

---

[1]) Liebermann, Ber. deutsch. chem. Ges. 22, II, 2250 (1889). — [2]) Ibid. 21, II, 3033 (1888).

von Benzoylecgonin erhalten (Einhorn). Es bildet aus heissem Wasser oder absolutem Alkohol grosse, bei 230° (zers.) schmelzende Prismen.

Das salzsaure Salz, $C_{15}H_{17}NO_4 + 2H_2O$, krystallisirt aus absolutem Alkohol in weissen, bei 217 bis 218° schmelzenden Blättchen.

Das Goldsalz, $(C_{15}H_{17}NO_4 . HCl)AuCl_3$, scheidet sich aus angesäuertem Wasser in gelben Nadeln vom Schmelzpunkt 228° aus.

Nor-d-ecgonin, $C_8H_{13}NO_3$, stellten Einhorn und Friedländer[1]) durch Einwirkung von verdünnter Kaliumpermanganatlösung auf eine eiskalte, schwach alkalische Lösung von salzsaurem d-Ecgonin dar. Das Product wird nach dem Ansäuern mit Salzsäure zur Trockne verdampft, der Rückstand in absolutem Alkohol gelöst und Salzsäuregas eingeleitet, um den Aethylester, $C_8H_{12}NO_3(C_2H_5)$, zu erhalten, welcher aus Essigester in durchsichtigen, flächenreichen Nadeln krystallisirt, die bei 137° schmelzen. Unter Anwendung von Methylalkohol wird ähnlich der Methylester, $C_8H_{12}NO_3(CH_3)$, erhalten, dessen Schmelzpunkt bei 160° liegt.

Durch Verseifen der Ester mit kochendem Wasser erhält man das Nor-d-ecgonin, welches blätterige, in den gebräuchlichen Solventien äusserst schwer lösliche Krystalle bildet. Jodmethyl und alkoholisches Kali wandelt es wieder in d-Ecgonin um.

Die Benzoylverbindung, $C_8H_{12}(O.C_7H_5O)NO_2$, bildet sich aus ihrem unten beschriebenen Aethylester durch Kochen mit Wasser und krystallisirt in langen Nadeln.

Der Aethylester, $C_7H_{11}(O.C_7H_5O)(CO_2C_2H_5)N$, wird durch Behandlung der ätherischen Lösung des Aethylesters des Nor-d-ecgonins mit Benzoylchlorid erhalten. Er wird aus der alkoholischen Lösung auf Zusatz von Aether oder Ligroin in langen, bei 127° schmelzenden Nadeln abgeschieden (Einhorn und Friedländer).

(85) Anhydroecgonin, $C_9H_{13}NO_2$. Durch Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf salzsaures Ecgonin erhielt C. E. Merck[2]) eine Base, welche durch Wasserentziehung aus dem letzteren Körper entstanden war:

$$C_9H_{15}NO_3 = H_2O + C_9H_{13}NO_2,$$

und die er in Form des Goldsalzes isolirte. Fast gleichzeitig gelang es Einhorn[3]), diese Base, die er Anhydroecgonin nannte, durch Kochen von Ecgoninhydrochlorid mit Phosphoroxychlorid am Rückflusskühler in fast theoretischer Ausbeute zu erhalten und in freiem Zustande zu isoliren. Noch leichter gelangt man nach späteren Versuchen von Einhorn[4]) zum Anhydroecgonin beim Erhitzen von Co-

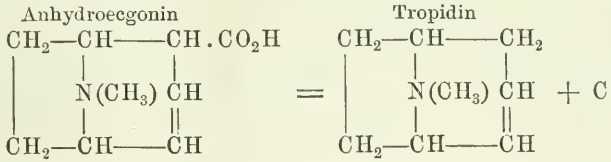
[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 26, II, 1482 (1893). — [2]) Ibid. 19, II, 3002 (1886). — [3]) Ibid. 20, I, 1221 (1887). — [4]) Ibid. 21, II, 3035, Fussnote (1888).

caïn mit Eisessigsalzsäure im Rohr auf 140°. Die mitgebildete Benzoësäure scheidet sich theils beim Eingiessen des Productes in Wasser ab, theils wird sie durch Ausäthern entfernt, und das Anhydroecgonin beim Verdampfen der wässerigen Lösung als salzsaures Salz isolirt. Um die freie Base darzustellen, bediente sich Einhorn der wässerigen Lösung des jodwasserstoffsauren Salzes, welches, mit Silberoxyd von Jod befreit und nachher mittelst Schwefelwasserstoff behandelt, beim Eindampfen jene als krystallinische Masse zurückliess.

Anhydroecgonin krystallisirt bei Zugabe von Aether zur methylalkoholischen Lösung in farblosen, oftmals zu Drusen vereinigten Krystallen, welche bei 235° unter Zersetzung schmelzen. Es ist in Alkohol und Wasser äusserst leicht, in Aether, Ligroin, Chloroform und Benzol fast unlöslich. Der Körper ist ungesättigt, da er additionell mit Halogenen zusammentritt und alkalische Kaliumpermanganatlösung sofort entfärbt. Concentrirte Salzsäure spaltet ihn bei 280° in Kohlendioxyd und Tropidin [Einhorn [1])]:

$$C_8H_{12}(CO_2H)N = CO_2 + C_8H_{13}N;$$

nebenbei bilden sich Ammoniak, Methylamin, Pyridin und hydrirte Pyridine [2]). Durch die Bildung von Tropidin wurde die Zusammengehörigkeit des Cocaïns und der Tropaalkaloide bestimmt nachgewiesen:



Das Hydrochlorid, $C_9H_{13}NO_2.HCl$, krystallisirt aus absolutem Alkohol in strahlenförmig gruppirten Nadeln, aus Wasser in rhombisch-hemimorphen Blättern. Der Schmelzpunkt liegt bei 240 bis 241°.

Das Hydrojodid, $C_9H_{13}NO_2.HJ$, bildet aus absolutem Alkohol schön ausgebildete Krystalle. Das Perjodid des Salzes, $C_9H_{13}NO_2.HJ.J_2$, kann zur Isolirung des Anhydroecgonins dienen. Salzsaures Anhydroecgonin giebt, mit einer Lösung von Jod in Jodwasserstoffsäure versetzt, eine ganz unlösliche Fällung der Verbindung, welche sich, aus Eisessig krystallisirt, in braunvioletten Blättchen vom Schmelzpunkt 185 bis 186° abscheidet. Beim Kochen mit Wasser verflüchtigt sich das Jod und nur das Hydrojodid bleibt zurück.

Das Hydrobromid, $C_9H_{13}NO_2.HBr$, und das Perbromid, $C_9H_{13}NO_2.HBr.Br_2$, entstehen ähnlich und schmelzen bei resp. 222° und 154 bis 155°.

---

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 23, I, 1338 (1890). — [2]) Ibid. 22, I, 402, 1362 (1889).

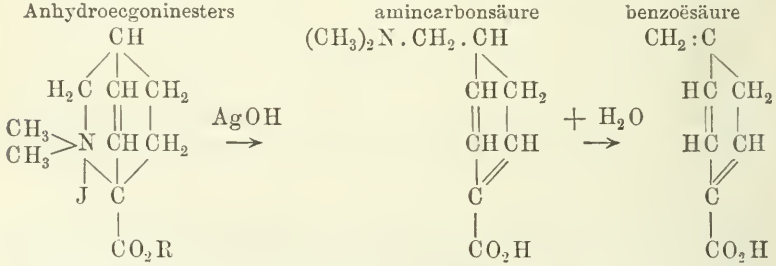
Das Platinsalz, $(C_9H_{13}NO_2.HCl)_2PtCl_4$, bildet gelbrothe, compacte Prismen, die bei 223° unter Zersetzung schmelzen.

Der Aethylester, $C_9H_{12}NO_2(C_2H_5)$, entsteht durch Einleiten von Chlorwasserstoff in die alkoholische Lösung des Hydrojodids. Das dabei gebildete salzsaure Salz des Esters krystallisirt in weissen Nadeln, welche bei 243 bis 244° schmelzen, nachdem sie sich schon früher verändert haben.

(86) Das Jodmethylat des Anhydroecgoninäthylesters, $C_9H_{12}O_2(C_2H_5)N.CH_3J + H_2O$, bildet sich durch Addition von Methyljodid an den obigen Ester und scheidet sich aus absolutem Alkohol in undeutlichen, bei 177° schmelzenden Blättchen aus [Einhorn und Tahara [1])].

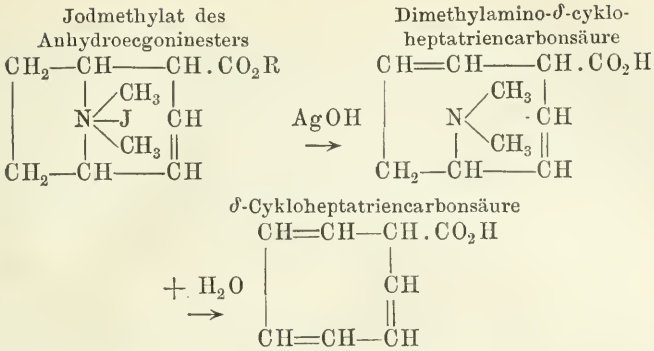
Bei der Einwirkung von Silberoxyd auf das Jodmethylat entsteht nicht die entsprechende Ammoniumbase, sondern es bildet sich unter Wasserabspaltung eine Säure, die Einhorn und Tahara für eine Dimethyldihydrobenzylamincarbonsäure hielten, da sie beim Kochen mit Alkalien in Dimethylamin und eine bei 33 bis 34° schmelzende stickstofffreie Säure, die Methylendihydrobenzoësäure, gespalten wurde; letztere lieferte dann durch Einwirkung von Bromwasserstoff p-Toluylsäuredihydrobromid, das beim Behandeln mit Alkalien in Toluylsäure überführbar war (S. 112). Nach dieser Auffassung findet die Aufspaltung in folgender Weise statt:

Jodmethylat des Anhydroecgoninesters — Dimethyldihydrobenzylamincarbonsäure — Methylendihydrobenzoësäure



Nach den neuesten Untersuchungen Willstätter's[2]) hat sich diese bei 32° schmelzende Säure als ein Derivat des Cycloheptans erwiesen, nachdem E. Buchner auf die nahe Verwandtschaft derselben mit den durch Einwirkung von Diazoessigester auf Benzol [3]) entstehenden Isophenylessigsäuren, welche thatsächlich den Siebenring enthalten, hingewiesen hatte [4]). Demnach ist sie eine Cycloheptatriencarbonsäure. Ihre Bildung könnte in folgender Weise veranschaulicht werden [5]):

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 26, I, 324 (1893). — [2]) Ibid. 31, II, 2498 (1898). — [3]) Curtius und Buchner, ibid. 18, II, 2377 (1885). — [4]) Buchner und Jacobi, ibid. 31, I, 399 (1898). — [5]) Vergl. Buchner, ibid. 31, II, 2242, sowie Willstätter und Müller, ibid. 31, III, 2660 (1899).



Doch ist zu bemerken, dass die Stellung der doppelten Bindungen bis auf weiteres eine unsichere ist.

Durch Einwirkung von Alkali auf die Jodmethylate der Ester der beiden Ecgonine entsteht nach Einhorn und Friedländer[1]) eine isomere, bei 56° schmelzende Cycloheptatriencarbonsäure, welche denselben Ring enthält, da die obige Säure von Einhorn und Tahara durch Kochen mit alkoholischer Kalilauge in dieselbe überführbar ist. Kocht man die Säure von Einhorn und Tahara längere Zeit mit alkoholischem Kali, so entsteht noch eine dritte, ölige Cycloheptatriencarbonsäure [Einhorn und Willstätter[2])]. Diese isomeren Säuren werden von Buchner resp. δ-Cycloheptatriencarbonsäure (Schmelzpunkt 32°), β-Cycloheptatriensäure (Schmelzpunkt 56°) und γ-Cycloheptatriensäure (flüssig) genannt, während die Isophenylessigsäure (Schmelzpunkt 71°) als α-Cycloheptatriensäure bezeichnet wird.

Anhydroecgonindibromid, $C_9H_{13}Br_2NO_2$. Wenn das in Eisessig aufgelöste salzsaure Salz des Anhydroecgonins mit 5 Atomen Brom versetzt und die Lösung gekocht wird, so verschwindet die Farbe des Broms allmählich. Beim Erkalten scheidet sich das Perbromid des bromwasserstoffsauren Anhydroecgonindibromids, $C_9H_{14}NO_2Br_5$, in gut ausgebildeten rothen Prismen vom Schmelzpunkt 145° (zers.) ab [Einhorn und Eichengrün[3])]. Die Reaction findet in folgender Weise statt:

$$C_9H_{13}NO_2.HCl + 5\,Br = C_9H_{13}Br_2NO_2.HBr.Br_2 + HCl.$$

An der Luft oder beim Behandeln mit Alkohol, Eisessig und Essigäther giebt der Körper Brom ab und geht in das bromwasserstoffsaure Salz des Dibromids, $C_9H_{13}Br_2NO_2.HBr$, über. Dieser Körper wird am besten durch Einleitung von Wasserdampf in das mit Wasser übergossene Perbromid, bis sich dieses gelöst hat, erhalten.

---

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 26, II, 1482 (1893); Friedländer, Inaug.-Dissert., München 1893. — [2]) Ibid. 27, III, 2824 (1894). — [3]) Ibid. 23, II, 2870 (1890).

Das Salz krystallisirt aus wenig Wasser, Alkohol und Eisessig in säulenförmigen, monoklinen Prismen vom Schmelzpunkt 187 bis 188°. Aus verdünnter wässeriger Lösung bilden sich dagegen tetragonale Platten, welche 3 Mol. Wasser enthalten, bei 181 bis 182° schmelzen und an der Luft verwittern.

Das salzsaure Anhydroecgonindibromid, $C_9H_{13}Br_2NO_2 . HCl$, bildet ebenfalls zwei Modificationen, nämlich monokline Prismen vom Schmelzpunkt 173 bis 174° und wasserhaltige tetragonale Octaëder, welche bei 169 bis 170° schmelzen.

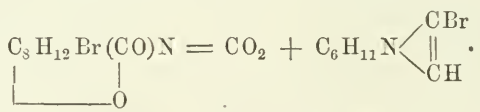
(87) Das Dibromid des Anhydroecgonins zeigt gegen Alkalien und Alkalicarbonate ein eigenthümliches Verhalten. Das Einwirkungsproduct ist verschieden, je nachdem man in der Kälte oder ohne Abkühlung arbeitet.

Beim Eintragen des fein gepulverten Dibromidsalzes in eine höchst concentrirte Lösung von Kaliumcarbonat wird es zunächst gelöst. Bald scheidet sich aber ein Krystallbrei ab, welcher aus einem Lacton eines Bromecgonins besteht:

$$\begin{aligned} & 2\,C_8H_{12}Br_2(CO.OH)N + K_2CO_3 \\ = & \underbrace{C_8H_{12}Br(CO)N}_{O} + 2\,KBr + CO_2 + H_2O. \end{aligned}$$

Dieselbe Umsetzung findet auch unter Anwendung von Natronlauge bei Abkühlung auf 0° statt. Das Lacton krystallisirt aus Aceton in matten, würfelähnlichen Krystallen, welche gegen 150° unter Kohlendioxydabgabe schmelzen. Auch beim Erhitzen mit Eisessig auf 170° spaltet sich Kohlendioxyd ab, und es entsteht die entsprechende ungesättigte Verbindung $C_8H_{12}N$ nach der Gleichung:

$$\underbrace{C_8H_{12}Br(CO)N}_{O} = CO_2 + C_6H_{11}N\left\langle\begin{matrix} CBr \\ \| \\ CH \end{matrix}\right. .$$



Sie ist ölig und bildet ein bei 174° schmelzendes Goldsalz.

Trägt man das Ecgonindibromid in eine wässerige Lösung von Kaliumcarbonat ein und kocht, so scheidet sich ein gelbes Oel von intensivem Geruch ab, welches ein Gemisch von zwei Körpern darstellt. Der eine ist in Säuren löslich und stellt nach Einhorn und Eichengrün eine Verbindung mit dreifacher Bindung (?) dar, welche nach folgender Gleichung entstanden ist:

$$\begin{aligned} & C_8H_{12}Br_2(CO.OH)N + K_2CO_3 \\ = & C_6H_{11}N\left\langle\begin{matrix} C \\ ||| \\ C \end{matrix}\right. + 2\,KBr + 2\,CO_2 + H_2O. \end{aligned}$$

Ihr Goldsalz ist in Wasser und Alkohol löslich und schmilzt bei 177,5 bis 178,5°. Dieses Salz entsteht auch, wenn das Goldsalz der

obigen aus dem Bromlacton unter Kohlendioxydabgabe gebildeten Verbindung mit Alkohol und Wasser gekocht wird.

Der andere beim Kochen des Ecgonindibromids mit Kaliumcarbonat erhaltene Körper ist stickstofffrei und entsteht, neben Methylamin, fast ausschliesslich durch Behandeln des Ecgonindibromids mit einer Sodalösung bei 60°. Es stellt einen Dihydrobenzaldehyd, $C_6H_7.CHO$, dar und bildet sich nach der Gleichung:

$$CH_3.NC_7H_9Br_2(CO.OH)N + Na_2CO_3 = CH_3.NH_2 + C_6H_7.CHO + 2\,CO_2 + 2\,NaBr.$$

Der Dihydrobenzaldehyd ist ein farbloses, sich am Licht dunkel färbendes Oel von intensiv stechendem Geruch, welches sich unter gewöhnlichem Druck beim Sieden grösstentheils zersetzt, unter 120 mm aber unzerlegt bei 121 bis 122° siedet. Es zeigt alle Eigenschaften eines Aldehydes und wird von Ferricyankalium zu Benzaldehyd:

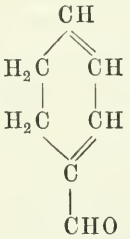
$$C_6H_7.CHO + O = C_6H_5.CHO + H_2O,$$

von Kaliumpermanganat zu Benzoësäure oxydirt. Von frisch gefälltem Silberoxyd wird es dagegen in Dihydrobenzoësäure übergeführt:

$$C_6H_7.CHO + O = C_6H_7.CO_2H.$$

Dass eine hydrirte Benzoësäure vorliegt, wurde dadurch bewiesen, dass der Körper mit Natriumamalgam eine um zwei Wasserstoffatome reichere Säure lieferte, welche sich mit der von Aschan [1]) durch Hydrirung von Benzoësäure dargestellten Δ^1-Tetrahydrobenzoësäure identisch ewies [Einhorn [2])].

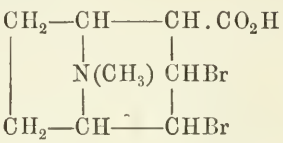
Die Bildung des Dihydrobenzaldehyds, welchem Einhorn die Formel:



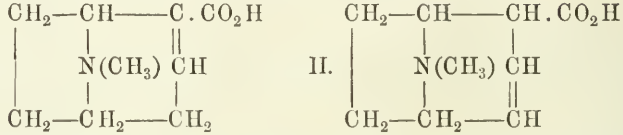
gegeben hat, liess sich ziemlich ungezwungen mit der Merling'schen Auffassung in Uebereinstimmung bringen, dass Tropin resp. Ecgonin Abkömmlinge eines Doppelsystems von einem hydrirten Benzolkern und einem Piperidinring sind (S. 111). Nachdem Willstätter seine Tropin- resp. Ecgoninformel aufgestellt hatte (S. 83 u. 113), muss man eine Umlagerung des bei der Spaltung des Dibromanhydroecgonins zuerst auftretenden Siebenringes annehmen.

[1]) Ann. Chem. Pharm. 271, 267 (1892). — [2]) Ber. deutsch. chem. Ges. 26, I, 451 (1893).

Dem Dibromanhydroecgonin kommt nach dieser Auffassung wahrscheinlich die Constitution:



zu, da Anhydroecgonin nach einer der beiden Formeln:



zusammengesetzt ist. Unter denselben ist die Formel II. vorzuziehen, weil sie besser die obigen Umsetzungen des Dibromecgonins erklärt [1]).

(88) Hydrobromid des Anhydroecgonins, $C_9H_{14}BrNO_2$. Als ungesättigte Verbindung vermag sich Anhydroecgonin ferner auch mit Bromwasserstoff zu verbinden. Das bromwasserstoffsaure Salz der obigen Verbindung, $C_9H_{14}BrNO_2 . HBr$, bildet sich beim Erhitzen derselben mit Bromwasserstoffeisessig auf 100° und krystallisirt in Prismen, welche bei 250° schmelzen [Einhorn und Eichengrün [2])].

Hydroecgonidin, $C_9H_{15}NO_2$, das Hydroderivat des Anhydroecgonins, erhielt Willstätter [3]) durch Behandlung des letzteren resp. seiner Ester mit Natrium und Amylalkohol. Es wird in freier Form entweder durch Behandlung des Hydrochlorids mit Silberoxyd oder durch Verseifen seiner Ester mit Wasser unter Druck erhalten. Es hinterbleibt aus seinen Lösungen als Syrup, welcher beim Verreiben mit Essigäther unter Zusatz von wenig Alkohol zu einer aus mikroskopischen Nadeln bestehenden Krystallmasse erstarrt. Es schmilzt wasserfrei bei 200° und ist äusserst hygroskopisch.

Das Hydrochlorid, $C_9H_{15}NO_2 . HCl$, bildet aus Alkohol glänzende, rechteckige Täfelchen, die bei 234 bis 236° schmelzen.

Der Aethylester, $C_9H_{14}NO_2(C_2H_5)$, in gewöhnlicher Weise dargestellt, bildet ein farbloses Oel mit nicht unangenehmem basischem Geruch, welches bei 137 bis 139° unter 20 mm Druck siedet.

Dioxyanhydroecgonin, $C_9H_{15}NO_4$, gewannen Einhorn und Rassow [4]) durch vorsichtige Oxydation der schwach alkalischen Lösung des Anhydroecgonins bei 0° mit einer 1 procentigen Lösung von Kaliumpermanganat. Das zuerst erhaltene salzsaure Salz, $C_9H_{15}NO_4 . HCl$, krystallisirt aus verdünntem Alkohol in kleinen, weissen Kryställchen,

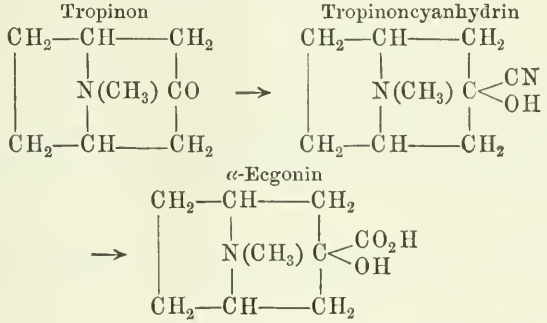
[1]) Vergl. Willstätter, Ber. deutsch. chem. Ges. 31, III, 2659 (1898). — [2]) Ibid. 23, II, 2888 (1890). — [3]) Ibid. 30, I, 711 (1897). — [4]) Ibid. 25, I, 1394 (1892).

die bei 251° schmelzen. Dieses wird dann in den Methylester, $C_9H_{14}NO_4(CH_3)$, übergeführt, welcher aus Aether in derben, prismatischen Täfelchen krystallisirt, die bei 138 bis 139° schmelzen. Durch Kochen mit Wasser wird der Ester verseift und liefert schliesslich das freie Dioxyanhydroecgonin, welches eine krystallinische Masse bildet, die sich bei 280° zersetzt.

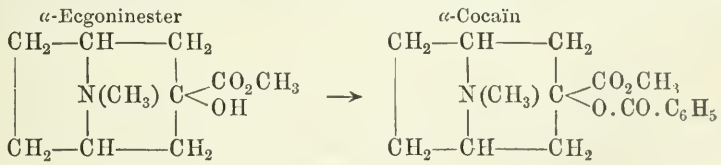
Beim Benzoyliren des Methylesters mit Benzoylchlorid im Wasserbade entsteht eine Mono- und eine Dibenzoylverbindung, welche bei 107 bis 108° resp. 99 bis 100° schmelzen.

g) α-Ecgonin und α-Cocaïn.

(89) Diese beiden Körper wurden von Willstätter [1]) aus Tropinon dargestellt, indem er Cyanwasserstoff an Tropinon addirte und das gebildete Cyanhydrin verseifte:



Durch Benzoyliren des α-Ecgoninesters entsteht dann das α-Cocaïn:



Die Körper haben zur Klarlegung der Constitution des Ecgonins beigetragen. Da nämlich das α-Ecgonin mit dem gewöhnlichen Ecgonin nicht identisch war, konnte das Carboxyl des letzteren nicht die α-Stellung einnehmen, musste sich vielmehr in β-Stellung befinden, nachdem nachgewiesen worden war, dass Tropin und Ecgonin die Hydroxyle am selben Kohlenstoffatom enthalten.

α-Ecgonin, $C_9H_{15}NO_3 + H_2O$, wird vermittelst des bei 114° schmelzenden Methylesters, $C_9H_{14}NO_3(CH_3)$, gereinigt, welcher beim Esterificiren der methylalkoholischen Lösung des Rohproductes mit Salzsäuregas entsteht und beim Kochen mit Wasser das α-Ecgonin

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 29, II, 2216 (1896).

zurückbildet. Die wässerige Lösung scheidet beim Einengen das α-Ecgonin in seideglänzenden, schneeweissen Krystallblättchen ab, die in Aether unlöslich sind und beim Erhitzen sich allmählich bräunen, um bei 305° unter Zersetzung zu schmelzen.

Das Platindoppelsalz, $(C_9H_{15}NO_3 . HCl)_2PtCl_4$, schmilzt bei 223 bis 224°, das Golddoppelsalz, $(C_9H_{15}NO_3 . HCl)AuCl_3 + H_2O$, welches auch in kaltem Wasser und Alkohol sehr leicht löslich ist, bei 183 bis 184°, nachdem das Krystallwasser über 100° entwichen ist.

Die Benzoylverbindung, $C_9H_{14}(O . CO . C_6H_5)NO_2$, entsteht aus dem Ecgonin vermittelst Benzoësäureanhydrid und wenig Wasser bei 100°. Es schmilzt bei 209° unter Zersetzung.

Die Benzoylverbindung des α-Ecgoninmethylesters, $C_8H_{13}(O . CO . C_6H_5)(CO_2CH_3)N$, oder α-Cocaïn wird durch Einwirkung von Benzoylchlorid auf die benzolische Lösung des Esters erhalten. Aus dem salzsauren Salze mit Soda abgeschieden und durch Behandlung mit Wasser gereinigt, krystallisirt α-Cocaïn aus Ligroïn in glasglänzenden, gewöhnlich vier- und sechsseitigen Prismen mit rhombenförmigen Endflächen. Die Base schmilzt bei 87 bis 88°, ist selbst in heissem Wasser sehr schwer, in den übrigen organischen Solventien leicht löslich. Sie besitzt anhaltend bitteren Geschmack, zeigt aber nicht, auf die Zunge gebracht, die betäubende Wirkung des gewöhnlichen Cocaïns.

Das Hydrochlorid, $C_{17}H_{21}NO_4 . HCl$, bildet beim Versetzen einer concentrirten Lösung der Base in Essigäther mit alkoholischer Salzsäure lange, bei 180° schmelzende Prismen.

Das Pikrat, $C_{23}H_{24}N_4O_{11}$, krystallisirt aus Methylalkohol in goldgelben, glänzenden, schwach pleochromatischen Säulen vom Schmelzpunkt 195°.

Das Goldsalz, $(C_{17}H_{21}NO_4 . HCl)AuCl_3$, schmilzt, aus Methylalkohol abgeschieden, bei 222° unter Zersetzung, das Platinsalz, $(C_{17}H_{21}NO_4 . HCl)_2PtCl_4$, aus heissem Wasser krystallisirt, bei 220°.

Das Jodmethylat, $C_{17}H_{21}NO_4 . CH_3J$, bildet sich beim Zusammenmischen der Componenten, ohne erhebliche Wärmeentwickelung. Es krystallisirt aus Wasser in feinen Blättchen, aus Methylalkohol in quadratischen Tafeln vom Schmelzpunkt 202°.

10. Alkaloide der Granatwurzelrinde.

(90) In einer Reihe von Untersuchungen über die chemischen Bestandtheile der Rinde von *Punica granatum* fand Tanret[1]) vier Basen, deren Zusammensetzung er feststellte, nämlich:

Pelletierin, $C_8H_{15}NO$,
Isopelletierin, $C_8H_{15}NO$,
Methylpelletierin, $C_9H_{17}NO$, sowie
Pseudopelletierin, $C_9H_{15}NO$.

Die Constitution des letztgenannten wurde von Ciamician und Silber[2]) festgestellt, während dieselbe bei den drei anderen noch unaufgeklärt ist. Es wird deshalb das Pseudopelletierin, von den genannten Forschern n-Methylgranatonin genannt, zunächst abgehandelt.

Ausserdem kommt nach Piccini[3]) in der Granatwurzelrinde eine mit Methylpelletierin isomere Base, $C_9H_{17}NO$, vor, welche Isomethylpelletierin genannt werden mag.

Die bandwurmabtreibende Wirkung der Granatwurzelrinde beruht auf ihrem Gehalt an Alkaloiden, welche übrigens in grösseren Mengen ziemlich stark giftig sind. Die Sulfate und Tannate der Tanret'schen Alkaloide werden statt der Granatrinde als Bandwurmmittel benutzt.

Pseudopelletierin oder n-Methylgranatonin, $C_9H_{15}NO$.

a) Darstellung und Eigenschaften.

(91) Pseudopelletierin wurde von Tanret[4]) im Jahre 1879 entdeckt. Um die Base zu isoliren, wird die zerkleinerte Rinde mit dicker Kalkmilch vermischt und das Gemenge mit Chloroform ausgezogen. Die erhaltene Chloroformlösung schüttelt man mit einer genügenden Menge verdünnter Säuren durch. Die aufgelösten Basen werden aus der sauren Lösung vermittelst Natron abgeschieden und in Aether aufgenommen. Der nach Verdunsten des Lösungsmittels verbleibende

[1]) Compt. rend. 86, 1270 (1878); 88, 716 (1879); 90, 696 (1880); Bull. soc. chim. 32, 464, 466 (1879); 36, 256 (1881). — [2]) Ber. deutsch. chem. Ges. 25, I, 1601 (1892); 26, 1, 156; III, 2738 (1893); 27, III, 2850 (1894); 29, I, 481 (1896). — [3]) Chem. Centralbl. 1899, II, 879. — [4]) Bull. soc. chim. 32, 466 (1879).

Rückstand scheidet Krystalle ab, die von der Mutterlauge durch Absaugen getrennt und aus siedendem Petroläther umkrystallisirt werden [Ciamician und Silber[1])]. Die Analyse und Dampfdichtebestimmung führt zu der Formel $C_9H_{15}NO$.

Die Base scheidet sich aus Petroleumäther in wasserfreien, prismatischen Tafeln aus, die bei 48° schmelzen. Sie siedet bei 246° (Tanret) und ist in Alkohol, Aether, Chloroform leicht löslich, schwieriger in Petroleumäther. Pseudopelletierin ist eine starke, optisch inactive Base, welche Ammoniak aus seinen Salzen austreibt; die 25 procentige Lösung in Kalilauge wird beim Erwärmen getrübt. Mit Kaliumbichromat und Schwefelsäure wird das Alkaloid intensiv grün gefärbt. Salpetrige Säure übt keine Wirkung aus.

Das Hydrochlorid, $C_9H_{15}NO.HCl$, krystallisirt in Rhomboëdern, deren Lösung mit Platinchlorid ein Platinsalz, $(C_9H_{15}NO.HCl)_2PtCl_4$, giebt, welches rothgelbe, feine Nadeln bildet. Das Goldsalz ist eine hellgelbe, krystallinische Fällung, die in heissem Wasser leicht löslich ist und daraus in Krystallkörnern wieder abgeschieden wird.

Mit Pikrinsäure tritt die Base zu einer in heissem Wasser leicht löslichen Verbindung zusammen. Phosphormolybdänsäure giebt mit der Lösung der Base eine hellgelbe, Tanninlösung eine schmutzig weisse Fällung. Jodkaliumjodquecksilber erzeugt in der salzsauren Lösung der Base eine hellgelbe, amorphe Fällung, die aus heissem Wasser in lichtgelben Blättchen abgeschieden wird. Der mit Jodkaliumjodcadmium erhaltene gelbe Niederschlag ist dagegen krystallinisch und in Wasser leicht löslich; er scheidet sich daraus in weissen, federbartartig gruppirten Nadeln ab. Jodkaliumjodwismuth fällt die salzsaure Lösung rothbraun und krystallinisch; die Fällung ist in heissem Wasser sehr schwer löslich und wird daraus in scharlachrothen Krystallkörnern erhalten.

Das Jodmethylat, $C_9H_{15}ON.CH_3J$, bildet sich unter stürmischer Reaction und wird am besten in methylalkoholischer Lösung dargestellt. Es krystallisirt aus verdünntem Alkohol in kleinen, farblosen Würfeln, die bei 280° noch nicht geschmolzen sind.

b) Die Constitution des Pseudopelletierins.

(92) Das Verhalten der Base gegen salpetrige Säure und Jodmethyl zeigt ihre tertiäre Natur an. Die Untersuchungen von Ciamician und Silber haben ferner folgende Thatsachen ergeben.

Zunächst wiesen sie[2]) nach, dass der Sauerstoff in Carbonylbindung vorhanden ist. Die Base stellt demnach entweder einen Aldehyd oder ein Keton dar; sie tritt nämlich mit Hydroxylamin zu

---

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 25, I, 1601 (1892). — [2]) Ibid. 26, I, 156 (1893).

einem Oxim, $C_9H_{15}NO + H_2N.OH = C_9H_{15}(N.OH)N + H_2O$, zusammen, welches aus Aether in rhombischen, bei 128 bis 129° schmelzenden Tafeln krystallisirt. Ferner nimmt sie durch nascirenden Wasserstoff zwei Wasserstoffatome auf[1]), unter Bildung des entsprechenden Alkohols, welcher n-Methylgranatolin genannt worden ist:

$$C_9H_{15}ON + 2H = C_9H_{17}ON,$$

und sich zu dem Pseudopelletierin verhält, wie Isopropylalkohol zum Aceton.

Dass die Carbonylgruppe in der That einem Keton angehört, scheint aus dem Verhalten des Pseudopelletierinjodmethylats gegen Kalilauge resp. Barytwasser hervorzugehen[2]). Es zerfällt dabei nach folgender Formel

$$C_9H_{15}ON.CH_3J + KOH = KJ + H_2O + NH(CH_3)_2 + C_8H_{10}O$$

in Wasser, Dimethylamin und Granaton, ein Keton, welches allem Anschein nach Dihydroacetophenon darstellt, da es bei der Oxydation mit verdünnter Kaliumpermanganatlösung u. A. in Phenylglyoxylsäure übergeht.

Die Zersetzung des Pseudopelletierinjodmethylats erinnert sehr an die Zersetzung gewisser Halogenalkylate des Tropins und seiner Derivate durch Alkalien, wobei hydrirte Benzaldehyde gebildet werden (vergl. S. 89 und 133). Dem Pseudopelletierin wurde deshalb der seine Ketonnatur bezeichnende Name n-Methylgranatonin ertheilt.

Auch in dem übrigen Verhalten zeigt die Base resp. ihre Derivate grosse Uebereinstimmung mit den Körpern der Tropinreihe. So wird das dem Tropin entsprechende n-Methylgranatolin durch Wasserabspaltung in eine ungesättigte, dem Tropidin ähnlich constituirte Base, das n-Methylgranatenin, verwandelt, welches leicht zwei Wasserstoffatome aufnimmt, unter Bildung des gesättigten n-Methylgranatanins. Diese Umwandlungen lassen sich folgendermaassen formuliren:

Pseudopelletierin oder n-Methylgranatonin — n-Methylgranatolin

$$C_8H_{15}(CO)N + 2H = C_8H_{15}(CH.OH)N;$$

n-Methylgranatolin — n-Methylgranatenin

$$C_8H_{15}(CH.OH)N = H_2O + C_8H_{14}(CH:)N;$$

n-Methylgranatenin — n-Methylgranatanin

$$C_8H_{14}(CH:)N + 2H = C_8H_{15}(CH_2)N.$$

Wird letzteres oder auch das n-Methylgranatolin resp. n-Methylgranatenin mit Jodwasserstoffsäure und Phosphor bis auf 260° erhitzt, so wird eine Methylgruppe als Methyljodid abgespalten, und es entsteht eine secundäre Base[3]), das Norgranatanin, welches dem Nor-

[1]) Loc. cit. u. Ber. deutsch. chem. Ges. 26, III, 2740 (1893). — [2]) Ibid. 25, I, 1603 (1892); 26, I, 157 (1893). — [3]) Ibid. 27, III, 2851 (1894).

hydrotropidin (S. 86) entspricht. Hierdurch wird das Vorhandensein einer n-Methylgruppe angezeigt. Die Reaction findet nach folgender Gleichung statt:

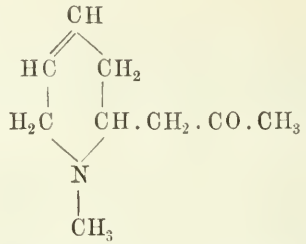
n-Methylgranatanin Norgranatanin

$$C_8H_{14}N.CH_3 + HJ = C_8H_{14}NH + CH_3J.$$

Bei der Destillation des salzsauren Salzes des Norgranatanins mit Zinkstaub entsteht schliesslich α-Propylpyridin[1]):

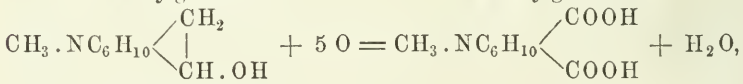
$$C_8H_{15}N + 2O = C_5H_4(C_3H_7)N + 2H_2O.$$

Auf Grund dieser Thatsachen formulirten Ciamician und Silber[2]) zunächst die natürlich vorkommende Base n-Methylgranatonin in folgender Weise:

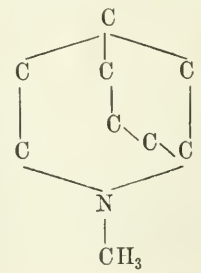


Da sie aber ausserdem fanden[3]), dass n-Methylgranatolin bei der Oxydation eine Dicarbonsäure eines völlig hydrirten stickstoffhaltigen Kernes liefert, welche n-Methylgranatsäure genannt wurde:

n-Methylgranatolin n-Methylgranatsäure



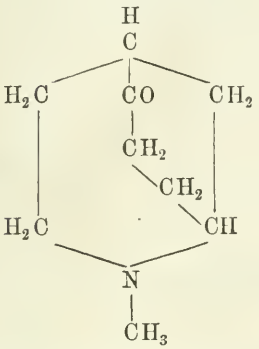
ähnlich wie Tropin in Tropinsäure übergeht, so führte diese Thatsache zu der Erkenntniss, dass auch im n-Methylgranatonin ein Doppelring vorhanden ist. Ciamician und Silber nahmen deshalb an[4]), dass sich die Körper des Granatanintypus von dem folgenden Doppelringe



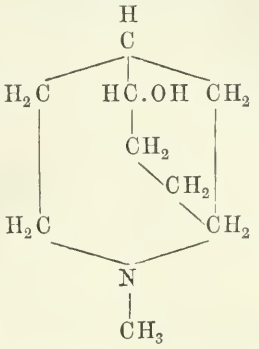
[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 27, III, 2857 (1894). — [2]) L. c., S. 2860. — [3]) Ibid. 29, I, 486 (1896). — [4]) Ibid. 29, I, 482 (1896).

ableiten. Demnach käme z. B. dem n-Methylgranatonin und n-Methylgranatolin folgende Formel zu:

n-Methylgranatonin

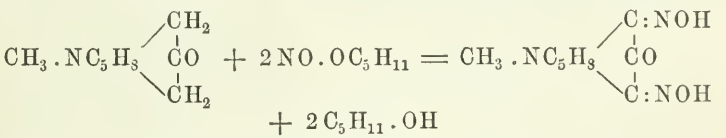


n-Methylgranatolin

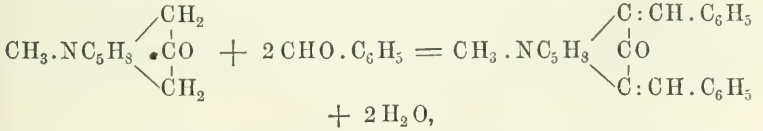


Die Annahme eines doppelten Ringsystems in den Körpern der Granataninreihe wird durch die kryoskopischen Untersuchungen Garelli's bestätigt[1]).

Die Stellung des Carbonyls resp. der secundären Alkoholgruppe in diesen Formeln beruht übrigens nur auf einer willkürlichen Annahme. In der That haben die Untersuchungen von Piccini[2]) gezeigt, dass die von Willstätter (S. 81) für Tropinon nachgewiesene Kohlenstoffkette $-CH_2.CO.CH_2-$ auch in Pseudopelletierin vorhanden ist. Letzteres reagirt nämlich sowohl mit zwei Moleculen Amylnitrit:



unter Bildung einer Diisonitrosoverbindung, welche in gelben, in siedendem Wasser wenig löslichen Krystallen auftritt, wie auch mit zwei Moleculen Benzaldehyd:



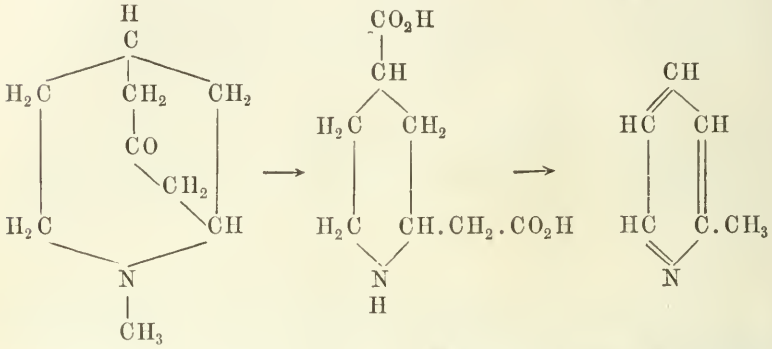
wobei die Dibenzalverbindung in Form hellgelber, prismatischer Krystalle vom Schmelzpunkt 200° gebildet wird.

Da Piccini[2]) ferner nachweisen konnte, dass das nächst niedere Homologe der oben genannten n-Methylgranatsäure, die Granatsäure, welche bei der Oxydation des Granatolins, $C_8H_{13}(OH)NH$, erhalten

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 29, III, 2972 (1896); Chem. Centralbl. *1897*, I, 1127. — [2]) Ibid. *1899*, I, 1292.

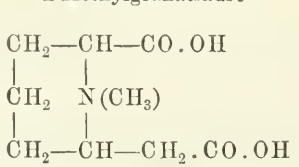
wird, durch Erhitzen mit Quecksilberacetat und Essigsäure auf 150 bis 160° in eine Pyridincarbonsäure übergeht, welche bei der Destillation über Baryt α-Methylpyridin liefert, so sind die obigen Formeln von Ciamician und Silber durch folgende, wahrscheinlichere zu ersetzen:

n-Methylgranatonin Granatsäure α-Methylpyridin

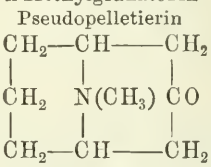


Der Umstand, dass sich die n-Methylgranatsäure zu normaler Suberonsäure (Korksäure) abbauen lässt, ähnlich wie Tropinsäure in normale Pimelinsäure überführbar ist, hat in letzterer Zeit Piccini[1]) bewogen, ihr und folglich auch dem n-Methylgranatonin eine den letzten Willstätter'schen Formeln für Tropinsäure und Tropin (S. 83) völlig entsprechende Constitution beizulegen, die aus den folgenden Formelbildern hervorgeht:

n-Methylgranatsäure

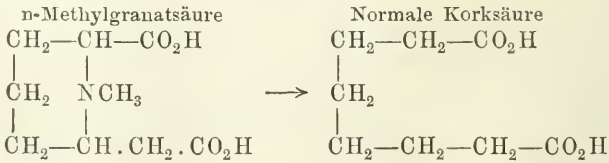


n-Methylgranatonin
Pseudopelletierin



Letztere Formel, welche Symmetrie aufweist, lässt sich mit der Thatsache gut vereinigen, dass Pseudopelletierin, obwohl in dem Pflanzenkörper gebildet, im Gegensatz zu den begleitenden Alkaloiden inactiv ist. Bei dem Uebergang in Korksäure wird das Stickstoffatom aus der n-Methylgranatsäure herausgeschält:

n-Methylgranatsäure Normale Korksäure



[1]) Chem. Centralbl. *1899*, II, 808; *1900*, I, 140.

c) Derivate des Pseudopelletierins.

(93) Granatanin, $C_8H_{15}N$, früher Norgranatanin genannt, bildet sich am besten durch Erhitzen von n-Methylgranatolin mit starker Jodwasserstoffsäure und Phosphor auf 260° (vergl. oben S. 140). Nebenbei entstehen n-Methylgranatanin und eine andere tertiäre Base. Das Product wird mit Kali versetzt, mit Wasserdampf destillirt, das Destillat nach Uebersättigen mit Kali mit Aether extrahirt und die Basen destillirt. Die freie Base bildet, aus den Salzen mit Kali abgeschieden, weisse, in Aether lösliche Nädelchen von unangenehmem Geruch. Sie nimmt Kohlendioxyd und Wasser, mit denen es zu dem Carbonat zusammentritt, mit grosser Begierde aus der Luft auf, und schmilzt deswegen unscharf zwischen 50 bis 60°.

Das Hydrochlorid bildet eine krystallinische, in Wasser leicht lösliche Masse. Das Goldsalz, $(C_8H_{15}N.HCl)AuCl_3$, ist in warmem Wasser leicht löslich und krystallisirt daraus in gelben, bei 225° schmelzenden Blättchen.

Das Platinsalz, $(C_8H_{15}N.HCl)_2PtCl_4$, bildet aus sehr verdünnter Salzsäure gelbe Täfelchen, die noch nicht bei 255° schmelzen.

Beim Versetzen einer concentrirten, salzsauren Lösung der Base mit concentrirter Nitritlösung in Gegenwart von Salzsäure entsteht eine Trübung, aus der sich bald Krystalle der Nitrosoverbindung, $C_8H_{14}N.NO$, abscheiden, die aus Petroleumäther in bei 148° schmelzenden Schuppen krystallisiren. Durch Behandlung mit Zinn und Salzsäure wird die Nitrosoverbindung in Granatanin zurückverwandelt.

Die Benzoylverbindung, $C_8H_{14}N.COC_6H_5$, bildet aus Petroleumäther farblose, bei 111° schmelzende Nadeln [1]).

Durch Oxydation des Granatanins in alkalischer Lösung mit Kaliumpermanganat entsteht nach der Gleichung

$$C_8H_{15}N + O = C_8H_{15}NO$$

das Oxygranatanin, von bisher unbekannter Constitution. Es ist eine krystallinische, bei circa 146° schmelzende Masse, dessen salzsaures Salz, $C_8H_{15}ON.HCl$, bei 225° unter Zersetzung schmilzt. Die Benzoylverbindung, $C_8H_{14}ON.COC_6H_5$, zeigt den Schmelzpunkt 69 bis 70°.

Granatolin, $C_8H_{13}(OH)NH$, welches einen Alkohol der Granataninreihe darstellt, bildet sich durch vorsichtige Oxydation des n-Methylgranatolins mit 2 procentiger alkalischer Kaliumpermanganatlösung in der Kälte. Es ist in Alkohol und Wasser ziemlich löslich; aus Aether, worin es sich in der Wärme nur schwer löst, krystallisirt es in

---

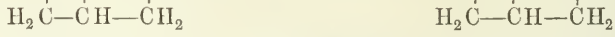
[1]) Ciamician und Silber, Ber. deutsch. chem. Ges. 26, III, 2752 (1893); 27, III, 2851 (1894).

Nadeln oder farblosen Prismen, die bei 134° schmelzen und beim Stehen an der Luft unter Kohlensäureanziehung langsam zerfliessen.

Das Goldsalz, $(C_8H_{15}ON.HCl)AuCl_3$, krystallisirt aus verdünnter Salzsäure in flachen, kleinen, hellgelben Prismen, welche bei 215° schmelzen.

Die Nitrosoverbindung, $C_8H_{14}ON.NO$, bildet farblose, in wasserfreiem Zustande bei 125° schmelzende Blättchen [1]).

Durch Oxydation des Granatolins mit geringen Mengen Chromsäure bei gelinder Wärme entsteht das entsprechende Keton, das Granatonin, $C_8H_{13}ON$, nach der Formel:



Das Granatonin ist eine dem Piperidin ähnliche secundäre Base, welche ein Nitrosoderivat, $C_8H_{12}ON.NO$, vom Schmelzpunkt 199° liefert. Das Carbonat schmilzt bei 128°, das Platinsalz bei 240° [Piccini [2])].

Granatenin, $C_8H_{13}N$. Wird das Granatolin mit Jodwasserstoffsäure auf 140° erhitzt, so wird zunächst die Hydroxylgruppe durch Jod ersetzt, unter Bildung des bei 221° schmelzenden jodwasserstoffsauren Salzes des entsprechenden Jodids:

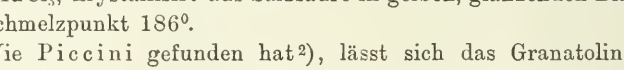
$$C_8H_{13}(OH)NH + 2\,HJ = C_8H_{13}JNH.JH + H_2O.$$

Bei der Einwirkung von Kali erhält man das rohe Granatenin:

$$C_8H_{13}JNH + KOH = C_8H_{12}NH + H_2O + KJ$$

als ein Oel von unangenehmem Geruch. Sein Goldsalz, $(C_8H_{13}N.HCl)AuCl_3$, krystallisirt aus Salzsäure in gelben, glänzenden Blättchen vom Schmelzpunkt 186°.

Wie Piccini gefunden hat [2]), lässt sich das Granatolin (resp. Granatonin) durch Oxydation vermittelst Chromsäure in die Granatsäure, $C_8H_{13}O_4N$, überführen, eine zweibasische Säure, die unter Aufspaltung der Kohlenstoffbrücke $-CH_2.CO.CH_2-$ entstanden ist:

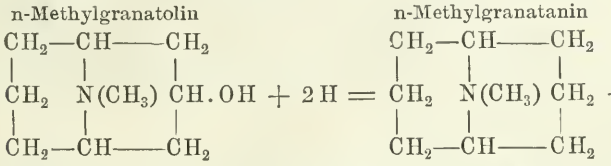


Der Granatsäure kommt diese Constitution zu, weil sie durch Erhitzen mit Quecksilberacetat und Essigsäure auf 150 bis 160° in eine Pyridincarbonsäure übergeht, welche beim Destilliren mit Baryt α-Picolin

[1]) Ciamician und Silber, Ber. deutsch. chem. Ges. 27, III, 2855 (1894). — [2]) Chem. Centralbl. *1899*, I, 1292.

liefert. Die Granatsäure bildet farblose, prismatische Krystalle, die bei 270° schmelzen.

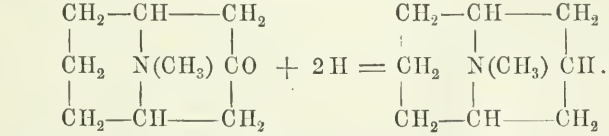
(94) n-Methylgranatanin, $C_9H_{17}N$, entsteht durch Reduction von n-Methylgranatenin mit constant siedender Jodwasserstoffsäure auf 240°, während Natrium und Alkohol resp. Zinn und Salzsäure ohne Einwirkung sind. Auch n-Methylgranatolin bildet es, neben Granatanin, bei der Einwirkung von Jod und Phosphor bei 240°:



Am besten wendet man zu seiner Darstellung n-Methylgranatenin an. Aus der entstandenen Mischung mit unangegriffenem n-Methylgranatenin durch mehrfache Rectification getrennt, wobei die bei 190 bis 195° siedenden, bald erstarrenden Antheile der Hauptmenge nach aus n-Methylgranatanin bestehen, erhält man diese Base rein als campherartige, bei 192 bis 193° (763 mm) siedende Masse, welche bei 49 bis 50° schmilzt. Der Geruch ist scharf und erinnert an Coniin. Die Base löst sich in Wasser, dem es eine stark alkalische Reaction ertheilt, und ist ausserdem leicht in Alkohol, Aether, Petroleumäther und Benzol löslich.

Das Goldsalz, $(C_9H_{17}N.HCl)AuCl_3$, krystallisirt aus Wasser, worin es weit weniger löslich ist als die entsprechenden Salze des Granatanins und n-Methylgranatenins, in federförmigen, hellgelben, bei 229° schmelzenden Nadeln [Ciamician und Silber[1])].

Wird das früher (S. 137) als n-Methylgranatonin beschriebene Alkaloid Pseudopelletierin mit Natriumamalgam, oder besser, mit Natrium und Alkohol behandelt, so nimmt es zwei Atome Wasserstoff auf, unter Bildung des entsprechenden secundären Alkohols, des n-Methylgranatolins, $C_9H_{17}NO$:



Es bleibt aus der ätherischen, mit festem Kali getrockneten Lösung in fester Form zurück und lässt sich aus Petroleumäther in Form federförmiger Krystalle, oder weisser, fischgrätenförmiger Gebilde erhalten, die bei 100° schmelzen. Der Siedepunkt liegt bei 251°. Die

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 26, III, 2750 (1893).

Base löst sich in Alkohol, Aether und Wasser; die wässerige Lösung zeigt stark alkalische Reaction.

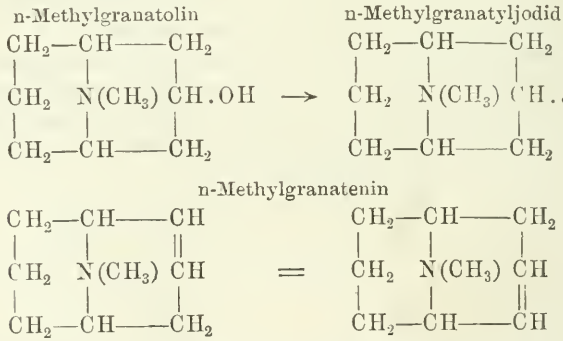
Aus der Lösung des zerfliesslichen Hydrochlorids fällt Goldchlorid das Goldsalz, $(C_9H_{17}NO.HCl)AuCl_3$, als gelben Niederschlag. Es krystallisirt aus Wasser in goldgelben Nadeln, die nach Erweichen bei 213° schmelzen.

Das Jodmethylat, $C_9H_{17}ON.CH_3J$, bildet sich unter heftiger Reaction beim Zusammenmischen der Componenten. Es krystallisirt aus Wasser, worin es nicht besonders löslich ist, in farblosen, anscheinend würfelförmigen Krystallen. Im Gegensatz zu dem Jodmethylat des n-Methylgranatonins (S. 139), welches mit Kali in Dimethylamin und Tetrahydrobenzophenon (Granatal) zerfällt, ist das obige Jodmethylat gegen Kali beständig.

Die Benzoylverbindung, $C_8H_{13}(O.C_7H_5O)N.CH_3$, wird unter Anwendung der Methode von Schotten-Baumann erhalten. Es wird in Form seines Platinsalzes isolirt.

Durch Einwirkung von Jodwasserstoffsäure entsteht, neben dem unten beschriebenen n-Methylgranatenin, das n-Methylgranatyljodid, welches in Form seines bei 200° schmelzenden, in Alkohol und Wasser schwer löslichen Hydrojodids, $C_9H_{16}JN.HJ$, zurückbleibt

Erhitzt man das n-Methylgranatolin mit constant siedender Jodwasserstoffsäure und Phosphor längere Zeit auf 140°, so spaltet das primär gebildete n-Methylgranatyljodid Jodwasserstoff ab, unter Bildung des ungesättigten n-Methylgranatenins, $C_8H_{12}N.CH_3$, welches dem Tropidin entspricht. Seine Bildung hat also folgende Phasen durchzumachen:



Die Base stellt eine dicke Flüssigkeit von schwach unangenehmem Geruch dar, die bei 186° (751 mm) siedet.

Das Goldsalz, $(C_9H_{15}N.HCl)AuCl_3$, ist eine gelbe, krystallinische Masse, die, aus verdünnter Salzsäure umkrystallisirt, bei 220° schmilzt.

Das Jodmethylat, $C_9H_{15}N.CH_3J$, entsteht unter lebhafter Reaction beim Zusammenmischen der Componenten, und krystallisirt aus Wasser oder verdünntem Alkohol in würfelförmigen Krystallen, die bei 315° noch nicht geschmolzen sind.

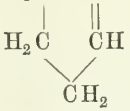
(95) Durch Destillation mit Kali wird das Jodmethylat in folgender Weise zerlegt:

$$C_9H_{15}N.CH_3J + KOH = KJ + H_2O + C_9H_{14}N.CH_3.$$

Die letztere Base wird Dimethylgranatenin genannt. Sie geht schon beim Auflösen in Salzsäure, leichter beim Kochen der Lösung, in Dimethylamin und Granatal oder Tetrahydroacetophenon über:

$$C_9H_{14}N.CH_3 + H_2O = (CH_3)_2NH + C_8H_{12}O.$$

Das schon mehrmals erwähnte Granatal, $C_8H_{12}O$, ist eine bei 200 bis 201° siedende, leicht bewegliche Flüssigkeit von aromatischem, an Terpentin erinnerndem Geruch. Es reducirt ammoniakalische Silberlösung unter Spiegelbildung, bildet mit Phenylhydrazin ein leicht zersetzliches Hydrazon und verbindet sich mit saurem, schwefligsaurem Natron. Die ätherische Lösung nimmt bei 0° ein Molecul Brom auf, unter Bildung des bei 100° schmelzenden Dibromids, $C_8H_{12}Br_2O$ [1]). Ciamician und Silber geben dem Granatal die Formel eines Tetrahydroacetophenons:



Durch Oxydation mit Kaliumpermanganat entsteht Adipinsäure [2]).

Granaton, $C_8H_{10}O$, entsteht, wie schon S. 139 hervorgehoben, durch eine ähnliche Spaltung des n-Methylgranatonins (Pseudopelletierinjodmethylats) mit Alkalien, am besten mit Barytwasser [3]). Es ist ein farbloses, bei 197 bis 198° siedendes Oel, welches einen an Acetophenon erinnernden Geruch besitzt. Durch alkalische Kaliumpermanganatlösung wird es zu Phenylglyoxylsäure oxydirt, woraus Ciamician und Silber den Schluss ziehen, dass es ein Dihydroacetophenon darstellt.

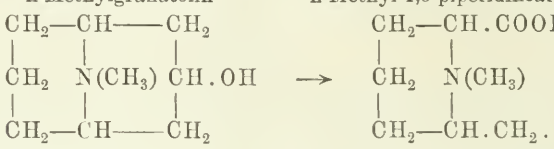
(96) Die n-Methylgranatsäure, $C_9H_{15}NO_4$, bildet sich bei der Oxydation von n-Methylgranatolin mit Chromsäure und Schwefelsäure. Sie ist in Alkohol und Aether fast unlöslich und krystallisirt aus Wasser oder beim Fällen der wässerig-alkoholischen Lösung mit Aether

[1]) Ciamician und Silber, Ber. deutsch. chem. Ges. 26, III, 2740, 2749 (1893). — [2]) Ibid. 29, I, 484 (1896). — [3]) Ciamician und Silber, ibid. 25, I, 1601 (1892); 26, I, 157 (1893).

in kleinen, weissen, kugelförmigen Aggregaten. Die Säure fängt bei 235° zu sintern an und schmilzt unter starkem Aufschäumen zwischen 240 und 245°.

Das Goldsalz, $(C_9H_{15}NO_4.HCl)AuCl_3$, scheidet sich auf Zusatz von Goldchlorid zur concentrirten salzsauren Lösung der Säure und Verweilen über Schwefelsäure in derben, bei 190° unter Zersetzung schmelzenden Rosetten ab.

Nach Piccini [1]) stellt die n-Methylgranatsäure die n-Methyl-1,5-piperidincarbonessigsäure dar, aus n-Methylgranatolin durch Aufspaltung des einen Ringes erhalten:



Wie schon bemerkt, bedarf indess die obige Stellung des Hydroxyls in n-Methylgranatolin und somit auch die Formel der Granatsäure weiterer Bestätigung.

Die übrigen Alkaloide der Granatwurzelrinde.

(97) Diese sind, wie Eingangs erwähnt, Pelletierin, $C_8H_{15}NO$, Isopelletierin, $C_8H_{15}NO$, Methylpelletierin, $C_9H_{17}NO$, und Isomethylpelletierin, $C_9H_{17}NO$, deren Constitution nicht aufgeklärt worden ist.

Zur Isolirung der Alkaloide versetzt man die feinpulverisirte Rinde mit überschüssiger Kalkmilch und extrahirt die Basen mit Chloroform. Sie werden in Salzsäure aufgelöst, mit Natriumbicarbonat versetzt und von Neuem mit Chloroform ausgeschüttelt. Verdünnte Schwefelsäure entzieht der Lösung rechtsdrehendes Methylpelletierin und inactives Pseudopelletierin. Aus der Mischung wird Methylpelletierin durch fractionirte Fällung oder Sättigung der Lösung der Salze mit Natriumbicarbonat und Ausschütteln mit Chloroform abgeschieden; es concentrirt sich in den zuerst erhaltenen Portionen [2]), während die zuletzt abgeschiedenen Antheile Krystalle von Pseudopelletierin abscheiden (siehe dieses S. 137). Da ausserdem die Siedepunktsdifferenz beträchtlich ist (215° für Methylpelletierin und 246° für Pseudopelletierin), so ist ihre Abscheidung durch fractionirte Destillation möglich.

Durch Zusatz von Kali zu der ersten Flüssigkeit werden dann Pelletierin und Isopelletierin frei gemacht, und durch Ausschütteln mit

[1]) Chem. Centralbl. *1899*, II, 808. — [2]) Tanret, Compt. rend. **86**, 1270 (1878); 88, 716 (1879); 90, 696 (1880); Ber. deutsch. chem. Ges. **12**, I, 1212 (1879); 13, I, 1031 (1880); Bull. soc. chim. **32**, 466 (1879); **36**, 256 (1881).

Chloroform und Behandlung mit Schwefelsäure als Sulfate abgeschieden. Die Lösung der Sulfate wird über concentrirter Schwefelsäure eingedunstet und der erhaltene Rückstand auf Filtrirpapier oder ungebranntem Thon ausgebreitet. Hierbei wird das unkrystallisirte, hygroskopische Sulfat des inactiven Isopelletierins von dem Papier aufgesaugt und das krystallisirte, linksdrehende Pelletierinsulfat bleibt zurück. Aus den Sulfaten werden die Basen dann mittelst Alkalien abgeschieden und im Wasserstoffstrome destillirt (Tanret). Das linksdrehende Pelletierin findet sich vorzugsweise in dem Stengel, das rechtsdrehende Methylpelletierin mehr in der Wurzel des Granatbaumes.

(98) Pelletierin, $C_8H_{15}NO$, ist eine ölige Flüssigkeit, die bei 195° unter gewöhnlichem Druck siedet, aber dabei theilweise zersetzt wird. Bei 100 mm liegt der Siedepunkt bei 125°. Das specifische Gewicht beträgt bei 0° 0,988. Die Base absorbirt energisch Sauerstoff an der Luft und färbt sich dabei allmählich dunkel. Sie ist in Alkohol und Aether, besonders aber in Chloroform leicht löslich. Kaltes Wasser löst 23 Theile der Base. Die wässerige Lösung reagirt stark alkalisch. Mit Salzsäure bildet die Base Nebel.

Die Base wird nicht von Platinchlorid, wohl aber von Palladium- und Goldchlorid gefällt. Ebenso bringen Tannin, Jodjodkalium, Bromwasser, Kaliumquecksilberjodid, Kaliumcadmiumjodid und Phosphormolybdänsäure Fällungen hervor.

Eine Lösung des Sulfates zeigt das Drehungsvermögen $[\alpha]_D = -30°$. Die Base besitzt bandwurmtreibende Eigenschaften.

Isopelletierin, $C_8H_{15}NO$, in der oben angegebenen Weise von Pelletierin getrennt, zeigt den gleichen Siedepunkt, Löslichkeit und andere Eigenschaften wie das Pelletierin, ist aber inactiv.

Methylpelletierin, $C_9H_{17}NO$, dessen Darstellung auch oben angegeben wurde, ist flüssig, leicht löslich in Alkohol, Aether und Chloroform. Wasser von 12° löst 25 Theile der Base. Der Siedepunkt liegt bei 215°. Sowohl die freie Base, wie die Salze sind sehr hygroskopisch. Das salzsaure Salz zeigt eine Drehung von $[\alpha]_D = +22°$.

(99) Nach Piccini[1]) hinterbleibt beim Umkrystallisiren von Pseudopelletierin aus Petroläther eine ölige Masse, woraus sich ein fünftes und zwar flüssiges Alkaloid isoliren lässt, welches mit Methylpelletierin isomer ist, aber sich von demselben durch seine Mischbarkeit mit Wasser unterscheidet. Die Base, welche

Isomethylpelletierin, $C_9H_{17}ON$, genannt werden mag, isolirt man aus dem bei 28 mm Druck bei 100 bis 120° siedenden Antheil des obigen Rückstandes. Ueber das bei 152 bis 153° schmelzende Pikrat, $C_9H_{17}ON.C_6H_2(NO_2)_3OH$, gereinigt, bildet das Isomethyl-

[1]) Chem. Centralbl. *1899*, II, 879.

pelletierin ein stark alkalisches, bei 114 bis 117° (Druck 26 mm) siedendes Oel; die wässerige Lösung giebt mit Phosphormolybdänsäure einen käsigen, gelben, mit Tannin einen weissen Niederschlag.

Isomethylpelletierin enthält die tertiäre Amingruppe $>N.CH_3$ und ist ein Keton, da es sowohl ein Semicarbazon, $C_{10}H_{20}ON_4$, bildet, welches bei 169° schmilzt, als auch mit Hydroxylamin zusammentritt. Vielleicht liegt in dem Alkaloid ein Kernhomologes des Hygrins (S. 18) vor.

Das Goldsalz, $(C_9H_{17}ON.HCl)AuCl_3$, des Isomethylpelletierins schmilzt bei 115 bis 117°.

11. Sparteïn, $C_{15}H_{26}N_2$.

(100) Die Base wurde im Jahre 1851 von Stenhouse[1]) im Besenginster (*Spartium scoparium*) entdeckt. Derselbe stellte für sie das Atomverhältniss C : H : N = $7^1/_2$: 13 : 1 fest. Während Gerhardt die Formel $C_8H_{13}N$ vorschlug, bestätigte Mills[2]) die von Stenhouse ermittelte Zusammensetzung und verdoppelte die Formel zu $C_{15}H_{26}N_2$, welcher Ausdruck sich als richtig erwiesen hat.

a) Darstellung und Eigenschaften.

Um Sparteïn abzuscheiden, werden die Pflanzentheile mit schwefelsäurehaltigem Wasser ausgezogen, die Lösung concentrirt und mit Natronlauge destillirt. Man neutralisirt das Destillat mit Salzsäure, verdunstet die Lösung und destillirt den Rückstand mit festem Kali. Das übergegangene Oel wird mit Natrium erwärmt und für sich im Wasserstoffstrome destillirt. 75 kg Pflanze liefern circa 22 cm³ Sparteïn.

Sparteïn stellt ein farbloses Oel dar, welches schwerer als Wasser ist und bei 311 bis 311,5° (723 mm) oder bei 180 bis 181° (20 mm) siedet[3]). Der Geruch erinnert an Anilin, der Geschmack ist äusserst bitter. Die Base löst sich nur wenig in Wasser, leicht in Alkohol, Aether und Chloroform, ist dagegen in Benzol und Ligroin[4]) unlöslich. Das Drehungsvermögen ist in alkoholischer Lösung $[\alpha]_D = -14{,}6°$. Die Lösungen des stark narkotisch wirkenden Alkaloids reagiren stark alkalisch. In seinen toxischen Wirkungen nähert es sich theils dem Coniin, theils dem Nicotin. Es stellt eine zweisäurige, zweifach tertiäre Base dar (Mills).

Das Hydrojodid, $C_{15}H_{26}N_2 . HJ$, aus gleichen Moleculen der Componenten dargestellt, bildet glänzende Tafeln, die in kaltem Wasser ziemlich schwer, in Alkohol leicht löslich sind. Fügt man wässerige Jodwasserstoffsäure zu Sparteïn, so entsteht das Dihydrojodid, $C_{15}H_{26}N_2 . 2HJ$, welches in seideglänzenden, wawellitartigen Nadeln krystallisirt[5]).

---

[1]) Ann. Chem. Pharm. 78, 15 (1851). — [2]) Ibid. 125, 71 (1863). — [3]) Bernheimer, Gazz. chim. ital. 13, 451 (1883). — [4]) Houdé, Zeitschr. anal. Chem. 25, 568 (1886). — [5]) Bamberger. Ann. Chem. Pharm. 235, 369 (1886).

Das Superjodid, $C_{15}H_{26}N_2 . HJ . J_2$, fällt auf Zusatz von ätherischer Jodlösung zu einer ätherischen Lösung der Base aus und krystallisirt aus kochendem Alkohol in grünen Nadeln, die in Wasser, kaltem Alkohol und Aether unlöslich sind.

Das Pikrat, $C_{15}H_{26}N_2 . 2\,C_6H_2(NO_2)_3OH$, bildet aus kochendem Alkohol lange, gelbe, glänzende Nadeln, die in kochendem Wasser und Alkohol schwer löslich sind.

Das Platinsalz, $C_{15}H_{26}N_2 . 2\,HCl . PtCl_4 + 2\,H_2O$, entsteht, beim Mischen der Componenten, als gelber, in kaltem Wasser und Alkohol fast unlöslicher Niederschlag, der, aus Salzsäure umkrystallisirt, in rhombischen Prismen herauskommt.

Das Goldsalz, $C_{15}H_{26}N_2 . 2\,HCl . 2\,AuCl_3$, ist ebenfalls ein gelber, krystallinischer Niederschlag.

Das Jodmethylat, $C_{15}H_{26}N_2 . CH_3J$, bildet sich beim Vermischen der Componenten und krystallisirt aus Holzgeist in glasglänzenden, trimetrischen Krystallen (Bamberger).

(101) Die Constitution der Base ist bisher unbekannt. Durch die Untersuchungen von Ahrens[1]), welchem wir die hauptsächliche Kenntniss derselben verdanken, geht bestimmt hervor, dass Sparteïn ein Pyridinderivat ist. Durch Destillation des Sulfats mit Zinkstaub entstehen basische Producte, welche Pyridingeruch zeigen. Bei der Destillation mit Kalk bildet sich, ausser Aethylen und Propylen, γ-Picolin. Letztere Base entsteht auch, neben Pyridin, beim Durchleiten von Dämpfen des Sparteïns durch ein glühendes Rohr. Als Ahrens das Sulfat der Base im Vacuum mit Zinkstaub erhitzte[2]), bildeten sich Methyldiäthylamin, Pyridin, α-Picolin, $\alpha\alpha'\beta$-Trimethylpyridin und eine Base $C_{10}H_3N_2$.

Das Verhalten des Sparteïns gegen Oxydationsmittel hat bisher wenige Anhaltspunkte für die Beurtheilung seiner Constitution gegeben, indem es im allgemeinen mehr oder weniger vollständig verbrennt oder auch ohne Zergliederung des Moleculs nur Sauerstoff addirt, unter Bildung der unten angeführten Derivate: Oxysparteïn, Dioxysparteïn und Trioxysparteïn. Nur ausnahmsweise ist es gelungen, stickstoffhaltige Säure zu erhalten. So haben Bernheimer[3]) und Bamberger[4]) durch Einwirkung von Kaliumpermanganat kleine Mengen einer Säure isoliren können, welche beim Destilliren mit Kalk Pyridin lieferte. Ahrens erhielt[5]), beim mehrwöchentlichen Stehen von Oxysparteïn mit viel Wasserstoffsuperoxyd, eine bei 287 bis 289° schmelzende Säure von der Zusammensetzung $C_{10}H_{16}NO_2 + 3\,H_2O$.

---

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 20, II, 2218 (1887); 21, I, 825 (1888); 24, I, 1095 (1891); 25, II, 3607 (1892); 26, III, 3035 (1893); 30, I, 195 (1897). — [2]) Ibid. 26, III, 3039 (1893). — [3]) Loc. cit. — [4]) Ann. Chem. Pharm. 235, 376 (1886). — [5]) Ber. deutsch. chem. Ges. 30, I, 198 (1897).

Bei der Einwirkung von Zinn und Salzäure vermag Sparteïn nur zwei Wasserstoffatome aufzunehmen, unter Bildung des Hydrosparteïns, $C_{15}H_{28}N_2$; dagegen bringt Natrium und Alkohol keine Wirkung hervor [Ahrens[1])].

Dihydrosparteïn ist ein farbloses, ziemlich dickes Oel, welches etwa bei 281 bis 284° siedet. Da es eine Nitrosoverbindung bildet, so stellt es eine secundäre Base dar.

Da Sparteïn ferner beim Erhitzen mit concentrirter Jodwasserstoffsäure auf 200° eine Methylgruppe abspaltet, unter Bildung einer secundären, bei 276° siedenden Base $C_{14}H_{24}N_2$:

$$C_{15}H_{26}N_2 + HJ = C_{14}H_{24}N_2 + CH_3J,$$

so kommt in ihm wohl das eine Stickstoffatom in pyridinartiger Bindung, das andere n-methylirt, mit der Atomgruppirung $CH_3.N<\begin{matrix}C\\C\end{matrix}$ vor.

b) Oxysparteïne.

(102) Oxysparteïn, $C_{15}H_{24}N_2O$, bildet sich nach Ahrens[2]) durch directe Oxydation des Sparteïns (das angewandte Oxydationsmittel ist nicht angegeben worden):

$$C_{15}H_{26}N_2 + 2O = C_{15}H_{24}N_2O + H_2O.$$

Es lässt sich der Reactionsflüssigkeit durch Schütteln mit Chloroform entziehen und hinterbleibt nach Verdunsten desselben als sehr dickes Liquidum, welches, vermittelst des Platinsalzes gereinigt in fester Form erhalten wird. Es bildet weisse, etwas hygroskopische Nadeln, die bei 84° schmelzen, in Wasser, Alkohol, Aether und Chloroform leicht löslich sind und deren Lösungen stark alkalisch reagiren; die wässerige Lösung trübt sich beim Erwärmen milchig und reducirt in der Hitze Fehling'sche Lösung.

Die Salze krystalliren gut.

Das Hydrochlorid, $C_{15}H_{24}N_2O.HCl + 4H_2O$, durch Auflösen der Base in verdünnter Salzsäure dargestellt, bildet grosse, breite, in Wasser leicht lösliche Nadeln, die krystallwasserhaltig sind, nach vorherigem Sintern bei 48 bis 50° in diesem schmelzen und über Schwefelsäure verwittern.

Oxysparteïn bildet zwei Platinsalze. Auf Zusatz von Platinchlorid zu stark verdünnter Lösung des Hydrochlorids scheidet sich beim Verdunsten über Schwefelsäure die Verbindung $(C_{15}H_{24}N_2O.HCl)_2PtCl_4 + 4H_2O$ in grossen, rubinrothen, stark glänzenden Krystallen ab, die sich bei 209° unter lebhaftem Aufschäumen zersetzen. Beim starken Einengen der restirenden Flüssigkeit erhält man nadelförmige Krystalle der zweiten, normalen Verbindung, $C_{15}H_{24}N_2O.2HCl.PtCl_4 + 2H_2O$, die bei 223° unter völliger Zersetzung schmilzt.

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 20, II, 2218 (1887). — [2]) Ibid. 24, I, 1095 (1891); 25, II, 3607 (1892); vergl. auch 30, I, 197 (1897).

Das Pikrat bildet aus Wasser lange, seideglänzende, fächerartig angeordnete Nadeln, die bei 176 bis 178° unscharf schmelzen.

Oxysparteïn ist eine sehr beständige Base, die vielstündiges Erhitzen mit concentrirter Schwefelsäure auf 250° verträgt; ebenso wenig wird es beim Erwärmen mit rauchender Salpetersäure angegriffen. Phenylhydrazin und Hydroxylamin ist ohne Einwirkung. Durch Erhitzen mit Phosphoroxychlorid auf 150° bildet sich, in schlechter Ausbeute, eine sauerstofffreie Base $C_{15}H_{22}N_2$[1]):

$$C_{15}H_{24}ON_2 = H_2O + C_{15}H_{22}N_2.$$

Nach Hürthle bewirkt Oxysparteïn Erhöhung der Herzthätigkeit und steigert die Gesammtarbeit des Herzens.

Ahrens[2]) hält das Oxysparteïn, obwohl er seine Indifferenz gegen Hydroxylamin und Phenylhydrazin constatirt hatte, für ein Aldehyd, da es bei der Behandlung mit Wasserstoffsuperoxyd nach der Gleichung

$$C_{15}H_{24}ON + 3O = C_{15}H_{24}O_4N$$

einen Körper von stark sauren Eigenschaften, also wohl von der aufgelösten Formel $C_{14}H_{23}(CO_2H)O_2N_2$ liefert. Nebenbei entsteht Trioxysparteïn (vergl. S. 155).

Die Verwandlung des Oxysparteïns bei längerer Einwirkung von Wasserstoffsuperoxyd in eine Säure $C_{10}H_{16}NO_2$ wurde schon oben erwähnt.

(103) Dioxysparteïn, $C_{15}H_{26}N_2O_2$. Wasserstoffsuperoxyd wirkt auf Sparteïn lebhaft ein unter Bildung einer Base, welche zwei Sauerstoffatome mehr als jenes enthält. Aus dem Reactionsproduct wird das überschüssige Wasserstoffsuperoxyd bei niederer Temperatur verdunstet, der farblose, syrupöse Rückstand mit Alkohol ausgezogen und der Auszug mit reiner Brom- oder Jodwasserstoffsäure neutralisirt. Aus dem beim Verdunsten der Lösungen entstehenden krystallisirten Salze erhält man die freie Base nach starkem Uebersättigen mit carbonatfreiem Natron, durch Ausschütteln mit Chloroform und Versetzen der Lösung mit Aether bis zur Trübung.

Das Dioxysparteïn bildet in dieser Weise durchsichtige Prismen, die bei 128 bis 129° zu einer dunkeln, dicken Flüssigkeit schmelzen. Beim Liegen an der Luft, sowie beim Erwärmen färben sich die Krystalle gelblich, sind aber trocken luftbeständig. Die Lösungen zeigen stark alkalische Reaction.

Das Hydrobromid, $C_{15}H_{26}N_2O_2 . HBr$, stellt leicht lösliche, durchsichtige, etwas hygroskopische Krystalle dar, die bei 146 bis 147° schmelzen.

Das Hydrojodid, $C_{15}H_{26}N_2O_2 . HJ$, krystallisirt in grossen Gebilden, die ebenfalls leicht löslich sind und bei 137° unter Bräunung schmelzen.

---

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 25, II, 3609 (1892). — [2]) Ibid. 30, I, 197 (1897).

Das Goldsalz, $(C_{15}H_{26}N_2O_2 . HCl)AuCl_3$, fällt beim Vermischen der Lösungen in dicht verfilzten Nadeln aus, die beim Umkrystallisiren aus Salzsäure bei 143 bis 146° schmelzen. Die wässerige Lösung zersetzt sich, unter Abscheidung von metallischem Gold, schnell beim Erwärmen.

Das Platinsalz, $(C_{15}H_{26}N_2O_2 . HCl)_2PtCl_4$, bildet charakteristische, abgerundete Krystalle, die aus verdünnter Lösung beim langsamen Verdunsten in erdbeerartig zusammengesetzten Gebilden auftreten. Es schwärzt sich gegen 235° und zersetzt sich bei 245° völlig[1]).

Dioxysparteïn enthält nach Ahrens[2]) zwei Hydroxylgruppen, da es, mit concentrirter Salzsäure auf 200° erhitzt, in das um zwei Hydroxyle ärmere

Dehydrosparteïn, $C_{15}H_{24}N_2$, übergeht. Dieselbe Base hatte Ahrens früher[3]) als Product der Einwirkung von concentrirter Chlorkalklösung auf Sparteïn beobachtet. Es stellt ein dem Sparteïn ähnliches, bei 314 bis 316° (uncorr.) siedendes Liquidum dar, dessen Salze meistens gut krystallisiren.

Trioxysparteïn, $C_{15}H_{24}N_2O_3$, bildet sich unter directer Sauerstoffaddition an Oxysparteïn, beim Behandeln derselben mit Wasserstoffsuperoxyd:

$$C_{15}H_{24}N_2O + 2\,O = C_{15}H_{24}N_2O_3.$$

Es ist eine krystallisirte Base, die in Wasser und Alkohol leicht löslich ist.

Das Platinsalz, $(C_{15}H_{24}N_2O_3 . HCl)_2PtCl_4 + 3^1/_2\,H_2O$, dient zur Isolirung des Trioxysparteïns. Das Salz krystallisirt aus Wasser in glänzenden, orangegefärbten Nadeln, die in heissem Wasser leicht, in kaltem ziemlich schwer löslich sind und sich oberhalb 200° allmählich zersetzen.

Das Goldsalz, $(C_{15}H_{24}N_2O_3 . HCl)AuCl_3$, bildet aus verdünntem Alkohol glanzlose Spiesse, die, sehr langsam erhitzt, bei 136 bis 137° schmelzen[4]).

In diesem Zusammenhange ist noch zu erwähnen, dass Sparteïn beim Kochen mit Silberoxyd oder Quecksilberoxyd und Wasser resp. mit Bleisuperoxyd und Wasser zwei Basen von der Formel $C_{15}H_{26}N_2O_2$ liefert [Ahrens[5])], und dass Oxysparteïnhydrochlorid mit Wasserstoffsuperoxyd in eine in Nadeln krystallisirende Base, $C_{15}H_{24}N_2O_2$, übergeht[6]).

---

[1]) Ahrens, Ber. deutsch. chem. Ges. **20**, II, 2220 (1887); **25**, II, 3609 (1892). — [2]) Ibid. **30**, I, 196 (1897). — [3]) Ibid. **26**, III, 3037 (1893). — [4]) Ibid. **25**, II, 3611 (1892). — [5]) Ibid. **26**, III, 3036, 3037 (1893). — [6]) Loc. cit., S. 3035.

12. Cytisin, $C_{11}H_{14}N_2O$.

(104) Die Giftigkeit des Extractes des Goldregens (*Cytisus laburnum*) ist schon längere Zeit bekannt gewesen. Die erste Untersuchung desselben wurde 1818 von Chevalier und Lassaigne[1]) ausgeführt. Sie fanden darin neben Eiweisssubstanzen, äpfelsauren Salzen, Phosphorsäure etc. einen bitter schmeckenden, stark giftigen Stoff, welchen sie als extractähnliche Masse isolirten und als Cytisin bezeichneten. Erst im Jahre 1862 wurde die Pflanze von Neuem untersucht, und zwar von Th. Scott Gray[2]), welcher daraus zwei Basen, Laburnin und Cytisin, nebst einer Säure, der Laburninsäure, isolirt zu haben glaubte. Spätere Untersuchungen verschiedener Forscher haben jedoch ergeben, dass die beiden Basen unreines Cytisin, welches als einziges Alkaloid des Goldregens aufgefunden worden ist, darstellten.

Dieses Alkaloid wurde kurz darauf[3]) zum ersten Male von Husemann und Marmé in reinem Zustande isolirt und näher untersucht. Sie gaben ihm die Formel $C_{20}H_{27}N_3O$. Diese Formel wurde im Jahre 1890 durch die Arbeiten von Partheil[4]), Buchka und Magelhaës[5]), sowie von Plugge und van de Moer[6]) als unrichtig erkannt. Ersterer wies für die Base die Zusammensetzung $C_{11}H_{14}N_2O$ nach, welche von Buchka und Magalhaës bestätigt wurde, während Plugge und van de Moer die Formel $C_{11}H_{16}N_2O$ annahmen. Obige wasserstoffärmere Formel von Partheil hat sich als die richtige erwiesen.

Ausser in *Cytisus laburnum* kommt Cytisin noch in mehreren *Cytisus*arten (Marmé), sowie in vielen anderen Pflanzen vor. So hat sich das von Gerrard[7]) in den Samen von *Ulex europaeus* isolirte Ulexin nach den erwähnten Untersuchungen von Partheil, sowie von Buchka und Magelhaës als mit Cytisin identisch erwiesen. Ferner kommt Cytisin nach Plugge[8]) vor in den Samen von *Sophora tomentosa*, *speciosa* und *secundiflora*, *Baptisia tinctoria*, in den Samen von *Euchresta*

[1]) Journ. de Pharm. et de Chim. **4**, 340 (1818). — [2]) Edinb. med. Journ. **7**, 908 (1862). — [3]) Zeitschr. f. Chem. **1**, 161 (1865); Neues Jahrb. f. Chem. **26**, 172; **31**, 193. — [4]) Ber. deutsch. chem. Ges. **23**, II, 3201 (1890); **24**, I, 634 (1891). Habilitationsschrift, Marburg, 1892. — [5]) Ber. deutsch. chem. Ges. **24**, I, 253, 674 (1891). — [6]) Arch. Pharm. **229**, 48 (1891). — [7]) Ber. deutsch. chem. Ges. **19**, Ref., S. 838; Gerrard und Symons, ibid. **22**, Ref., S. 694. — [8]) Beilstein, Handb., 3. Aufl., III, S. 878.

Horsfieldii, dessen Früchte das berühmte javanische Heilmittel „Pranadjiwa“ (d. h. Trost der Seelen) darstellen, sowie in Samen verschiedener *Papilionaceae*[1]) und zusammen mit Anagyrin in *Anagyris foetida* [Partheil und Spasski[2])].

Cytisin wird nach folgendem, von Partheil[3]) ausgearbeiteten Verfahren aus *Cytisus laburnum* isolirt. Die gröblich gepulverten Samen werden mit 60procentigem Alkohol, welcher mit Essigsäure angesäuert ist, extrahirt, der Alkohol abdestillirt und das in Wasser gelöste Extract, um Fettsubstanzen zu entfernen, durch ein genässtes Filter filtrirt. Das Filtrat wird zur Ausfällung des grössten Theiles der Farbstoffe mit Bleiacetat versetzt, die filtrirte Lösung mit Kalilauge alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Ausbeute beträgt 1,5 Proc. Buchka und Magalhaës[4]) erhielten eine Ausbeute von ca. 3 Proc. durch Ausziehen der gemahlenen Cytisussamen mit verdünnter Salzsäure und Extrahiren der durch Eindampfen concentrirten und alkalisch gemachten Lösung mit Chloroform. Das Alkaloid bleibt beim Verdunsten des Chloroforms als ein beim Erkalten schnell krystallinisch erstarrendes Oel zurück. Es wird durch wiederholtes Umkrystallisiren aus absolutem Alkohol nahezu farblos erhalten.

Cytisin krystallisirt hierbei in grossen, wasserklaren Krystallen vom Schmelzpunkt 152 bis 153° (uncorr.). Es ist sublimirbar, sehr leicht löslich in Wasser, Alkohol, Benzol, Chloroform, ziemlich leicht in Aether, Amylalkohol, Aceton, aber unlöslich in Schwefelkohlenstoff, kaltem Ligroin und Tetrachlorkohlenstoff. Kochendes Ligroin löst die Base unter Zurücklassung der Farbstoffe und scheidet sie beim Erkalten wieder ab, weshalb sich dieses Lösungsmittel zur Reinigung kleiner Mengen gut eignet (Partheil). Cytisin ist optisch activ, und zwar zeigt eine 1,99proc. Lösung bei 17° die Drehung $[\alpha]_D = -119°57'$. Eine 1,985proc. Lösung des Nitrates zeigte bei 17° $[\alpha]_D = -82°37'$.

Ein empfindliches Reagens auf Cytisin ist Kaliumwismuthjodid, welches damit einen braunrothen Niederschlag liefert (Husemann und Marmé). Uebergiesst man die freie Base oder eines seiner Salze mit Ferrichloridlösung, so entsteht eine blutrothe Lösung, die beim Verdünnen mit Wasser oder beim Ansäuern verschwindet. Bei Zusatz einiger Tropfen Wasserstoffsuperoxyd zur blutroth gefärbten Lösung verschwindet die Farbe ebenfalls, um sich alsbald beim gelinden Erwärmen auf dem Wasserbade in Blau zu verwandeln.

Das Cytisin wirkt brechenerregend und ist stark giftig. Bei subcutaner Anwendung genügen einige Decigramme, um einen grossen Hund und einige Centigramme, um eine Katze zu tödten. Der Tod

---

[1]) Plugge und Rauwerda, Chem. Centralbl. *1897*, I, S. 420. — [2]) Ibid. *1896*, I, 375; vergl. Klostermann, ibid. *1899*, I, 1130. — [3]) Ber. deutsch. chem. Ges. **24**, I, 634; Habilitationsschrift, S. 5. — [4]) Ibid. **24**, I, 255 (1894).

erfolgt asphyktisch und kann durch künstliche Respiration verhütet werden. Es findet keine therapeutische Anwendung.

(105) Cytisin ist eine zweisäurige Base, die sich sowohl mit einem wie mit zwei Moleculen einer einbasischen Säure zu gut krystallisirenden Salzen verbindet. Von den beiden Stickstoffatomen ist das eine in secundärer Bindung, da das durch Einwirkung von Jodmethyl entstehende Methylcytisin,

$$C_{11}H_{14}N_2O + CH_3J = C_{11}H_{13}N_2(CH_3)O.HJ,$$

nicht mit Essigsäureanhydrid unter Bildung eines Acetylderivates reagirt, während das Cytisin selbst eine bei 208° schmelzende Acetylverbindung, $C_{11}H_{14}N_2(C_2H_3O)O$, sowie eine bei 174° schmelzende Nitrosoverbindung, $C_{11}H_{14}N_2(NO)O$ (Buchka und Magelhaës[1]), liefert. Die Bindungsweise des zweiten Stickstoffatoms ist noch nicht mit Sicherheit bekannt. Methoxyl ist im Cytisin nicht vorhanden, und auch mit rauchender Salzsäure entwickelt die Base im zugeschmolzenen Rohre kein Chlormethyl. Bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat wird Stickstoff in Form von Ammoniak abgespalten. Eine Carbonylgruppe scheint nicht vorhanden zu sein, da Cytisin mit Phenylhydrazin nicht reagirt (Partheil). Durch Destillation mit Natronkalk bilden sich Pyrrol resp. Pyrrolhomologe, sowie Pyridinbasen, nämlich Pyridin und eine Base, $C_9H_{13}N$ (Magelhaës). Auch beim Erhitzen mit Zinkstaub entstehen Pyrrole und Pyridin, wie Lammers[2]) gefunden hat. Vielleicht ist Cytisin, wie das Nicotin, zugleich ein Pyridin- und ein Pyrrolderivat.

Das einfach salzsaure Cytisin, $C_{11}H_{14}N_2O.HCl + H_2O$, bildet sich beim Einleiten von Chlorwasserstoff in der Lösung desselben in Chloroform als weisses, amorphes Pulver.

Das zweifach saure Salz, $C_{11}H_{14}N_2O.2HCl + 3H_2O$, scheidet sich aus der stark concentrirten salzsauren Lösung der Base in grossen Krystallen ab, die luftbeständig sind, aber über Aetzkalk verwittern.

Beim Versetzen der Lösungen obiger Salze mit Platinchlorid entstehen zwei Platinsalze von den Formeln $(C_{11}H_{14}N_2O.HCl)_2PtCl_4$ und $C_{11}H_{14}N_2O.2HCl.PtCl_4 + 2^1/_2H_2O$.

Das Goldsalz, $C_{11}H_{14}N_2O.HCl.AuCl_3$, krystallisirt aus heissem, salzsäurehaltigem Wasser in Form kurzer, rothbrauner Nadeln, die bei 212 bis 213° unter Aufschäumen schmelzen.

Cytisin vermag sich mit einem Molecul eines Alkyljodides direct zu vereinigen, wobei die jodwasserstoffsauren Salze der entsprechenden n-alkylirten Cytisine entstehen[3]); die freien Basen lassen sich mit

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. **24**, I, 678 (1891). — [2]) Inaug.-Diss. Marburg, 1897, S. 57. — [3]) Partheil, Habilitationsschrift, S. 28; Ber. deutsch. chem. Ges. **24**, I, 639 (1891); Buchka und Magalhaës, ibid. **24**, I, 677 (1891).

Kalilauge abscheiden. So bildet sich aus Cytisin und Methyljodid bei 100° nach der Formel

$$C_{11}H_{13}ON_2H + CH_3J = C_{11}H_{13}ON_2(CH_3).HJ$$

das Hydrojodid des Methylcytisins, welches aus absolutem Alkohol auf Zusatz von Aether in feinen, weissen Nadeln gefällt wird, die nach vorherigem Sintern bei 270° schmelzen. Aus der alkalisch gemachten Lösung nimmt Chloroform

Methylcytisin, $C_{11}H_{13}ON_2(CH_3)$, auf und scheidet es nach Abdestilliren als allmählich krystallisirende Masse aus, die aus Ligroin in farblosen Nädelchen vom Schmelzpunkt 134° krystallisirt. Das Goldsalz, $(C_{12}H_{16}ON_2.HCl)AuCl_3$, schmilzt bei 196°.

Methylcytisin vereinigt sich abermals mit Methyljodid schon bei gewöhnlicher Temperatur zu dem Hydrojodid des Dimethylcytisins (Partheil):

$$C_{11}H_{13}ON_2(CH_3) + CH_3J = C_{11}H_{12}ON_2(CH_3)_2.HJ,$$

welches, in wenig Wasser gelöst, mit absolutem Alkohol bis zur Trübung versetzt und mit Aether überschichtet, in Täfelchen vom Aussehen des Kaliumchlorates abgeschieden wird. Beim Zusatz von festem Kaliumhydrat zur wässerigen Lösung bildet sich beim Erhitzen

Dimethylcytisin, $C_{11}H_{12}ON_2(CH_3)_2$, welches, durch Ausschütteln mit Chloroform isolirt, als gelbbraun gefärbte, stark alkalisch reagirende, sehr bitter schmeckende Masse erhalten wird. Es vereinigt sich wieder mit Methyljodid zu einem amorphen, hygroskopischen Jodmethylat, $C_{11}H_{12}ON_2(CH_3)_3J$, welches beim Kochen in Trimethylamin und eine neue, harzige Base von der Zusammensetzung $C_{10}H_{13}NO_2$ zerfällt. Partheil nimmt[1]) an, dass die Zersetzung unter Bildung von Formaldehyd stattfindet, nach der Gleichung:

$$C_{11}H_{12}ON_2(CH_3)_3J + KOH + H_2O = KJ + N(CH_3)_3 + CH_2O + C_{10}H_{13}NO_2,$$

ähnlich wie Bromtarconin durch Kochen mit Barythydrat in Formaldehyd und Methylbromtarconinsäure zerfällt[2]) und Tarconinmethylhydroxyd schon beim Kochen der wässerigen Lösung in Methyltarconinsäure und Formaldehyd gespalten wird[3]):

$$\underset{\text{Bromtarconin}}{C_{12}H_{12}BrNO_4} = \underset{\text{Methylbromtarconinsäure}}{C_{11}H_{10}BrNO_3} + CH_2O;$$

$$\underset{\text{Tarconinmethylhydroxyd}}{C_{12}H_{13}NO_4} = \underset{\text{Methyltarconinsäure}}{C_{11}H_{11}NO_3} + CH_2O.$$

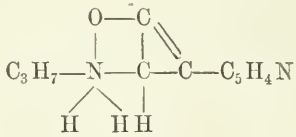
Nach obigem ist Cytisin entweder eine primäre Base, oder es ist der durch Addition von Methyljodid an Methylcytisin entstehende

[1]) Habilitationsschrift, S. 40. — [2]) v. Gerichten, Ann. Chem. Pharm. 212, 171 (1882). — [3]) Roser, ibid. 245, 313 (1888).

Körper, entgegen der Annahme von Partheil, kein jodwasserstoffsaures Salz, sondern ein Jodmethylat, worüber wohl weitere Untersuchungen Entscheidung bringen werden.

Durch Einwirkung von in absolutem Alkohol aufgelöstem Brom auf die absolut alkoholische Lösung des Cytisins entsteht das Perbromid des bromwasserstoffsauren Dibromcytisins als rother, krystallinischer Niederschlag [1]). Durch Kochen mit Alkohol wird es in das Dibromcytisinhydrobromid, $C_{11}H_{12}Br_2ON_2 . HBr$, übergeführt. Die freie Base, $C_{11}H_{12}Br_2ON_2$, aus der alkalisch gemachten Lösung mit Chloroform isolirt und aus absolutem Alkohol krystallisirt, bildet weisse Krystalle, die bei 65° erweichen und bei 73° schmelzen. Sie lässt sich durch Natriumamalgam und Wasser oder durch Zink und Schwefelsäure in Cytisin zurückverwandeln. Zinkstaub und Essigsäure nehmen dagegen nur das eine der Bromatome heraus, unter Bildung von Bromcytisin, $C_{11}H_{13}BrN_2O$, einer amorphen Base. Durch Anilin lässt sich dem Dibromcytisin kein Bromwasserstoff abspalten [2]).

Nach van de Moer [3]) soll Cytisin als Apopilocarpin aufzufassen sein, d. h. sich von Pilocarpin durch einen Mindergehalt der Elemente des Wassers unterscheiden. Derselbe leitet deshalb für Cytisin die Formel



ab, ohne dieselbe genügend zu begründen. Als eine Bestätigung seiner Ansicht führt van de Moer den Befund an, dass Pilocarpin bei der Behandlung mit Ferrichlorid und Wasserstoffsuperoxyd, ebenso wie Cytisin, eine charakteristische blaue Färbung erzeugt.

[1]) Partheil, Arch. Pharm. 232, 167 (1894). — [2]) Lammers, Inaug.-Diss., Marburg 1897, S. 13 ff.; Chem. Centralbl. *1897*, II, 555. — [3]) Ibid. *1896*, I, 312, 497.

III. Alkaloide der Chinolingruppe.

1. Chinaalkaloide.

(106) Die echten Chinarinden stammen von verschiedenen Arten und Varietäten der Gattung Cinchona L., Baumpflanzen, welche den Rubiaceen angehören. Sie waren schon in der Mitte des 17. Jahrhunderts als fieberstillende Mittel bekannt. Die Heilung einer spanischen Gräfin Cinchon, der Gemahlin des Vicekönigs in Lima, hat im Jahre 1638 die Aufmerksamkeit der Aerzte auf die therapeutischen Eigenschaften der Rinde dieser Bäume gelenkt. Die erste Schrift über diesen Gegenstand rührt von dem Arzte Juan de Vega her. Der Baum selbst wurde von den Europäern erst im Jahre 1738 in Peru gefunden und Linné hat 1742 der betreffenden Pflanzengattung, die er, nach der genannten spanischen Gräfin, Cinchona nannte, ihren Platz in seinem Pflanzensystem angewiesen.

Die Cinchonabäume sind in Südamerika einheimisch, und zwar kommen sie hier am Ostabhang der Anden zwischen 10° nördl. und 20° südl. Breite vor. Seit Mitte dieses Jahrhunderts werden sie für die Gewinnung der Rinde auch auf Java und in Britisch-Ostindien cultivirt. In der Cinchonarinde und in der einiger verwandten Bäume (Remijia) ist, wie in dem Opium, eine grosse Anzahl verschiedener Alkaloide angehäuft, die als Chinabasen bezeichnet werden, weil die Rinde von den Eingeborenen quina-quina genannt wird. Die Gesammtmenge der Alkaloide und auch die Mengenverhältnisse der einzelnen Basen sind in den Rinden verschiedener Arten sehr verschieden. Die reichsten Arten sind *Cinchona officinalis, C. Calisaya, C. Ledgeriana* und *C. succirubra*, auf welche sich auch die Chinacultur heutzutage hauptsächlich beschränkt. Die Menge des Alkaloids ist ausserdem von den Wachsthumsbedingungen des Baumes (klimatische Verhältnisse, Boden, Düngung u. s. w.), vom Alter der betreffenden Aeste und Zweige und dergleichen Umständen abhängig. Wie de Vrij bei seinen umfassenden Untersuchungen über die Chinarinden gefunden hat, sind bei gewissen Arten die Wurzelrinden alkaloidreicher als die Stammrinden. Be-

merkenswerth ist, dass die letzteren relativ reich an Chinin sind, während Cinchonin mehr in den Rinden junger Zweige vorkommt. Der Hauptsitz der Basen ist die äussere Parenchymschicht, nicht, wie früher angenommen wurde, die Bastschicht. Die Blätter scheinen nur geringe Mengen Alkaloide zu enthalten.

Die Gesammtmenge der Alkaloide in der Cinchonarinde kann bei günstiger Cultur 10 Proc. weit übersteigen. Moens fand in acht Proben von *Cinchona Calisaya* 6 bis 12 Proc. Alkaloide, davon 5 bis 10,9 Proc. Chinin, 0,8 bis 0,9 Proc. Chinidin und 0,1 bis 1,1 Proc. Cinchonin. De Vrij bestimmte die Chininmenge in 16 Proben von *C. officinalis* und fand sie zwischen 1,4 und 9,1 Proc. wechselnd. In aus Jamaica stammender Rinde von *C. succirubra* und *C. paludiana* wurden 10,8 bezw. 3,7 Proc. Alkaloide gefunden. Gorkom hat in Proben von javanesischer *C. succirubra* einen Gehalt von 9 bis 16,3, und in *C. Ledgeriana* 3 bis 11,9 Proc. Chinabasen beobachtet. Die unter den südamerikanischen Rinden an Chinabasen reichste, die flache Königsrinde, welche von *C. Calisaya* var. *vera*, stammt, enthält nach älteren Analysen von Reichardt 2,7 Proc. Chinin und 0,26 Proc. Cinchonin [1]). Die *China cuprea*, die Rinde aus *Remijia pedunculata*, zeigt einen Alkaloidgehalt von 2 bis 5,8 Proc., darunter vorwiegend Cupreïn und nur 1 bis 2 Proc. Chinin.

(107) Die Chinabasen kommen in der Natur in Form von Salzen, an Chinasäure, Chinagerbsäure und Chinovasäure gebunden, vor. Ausserdem enthalten die Chinarinden von specifischen Körpern einen Farbstoff, Chinaroth, einen Bitterstoff Chinovin, und cholesterinartige Körper, Cinchol und Cupreol, von welchen der erste in allen echten Chinarinden, der letztere in *Remijia pedunculata* vorkommt.

Zur Erkennung der echten, chininführenden Chinarinden dient die einfache Reaction von Grahe [2]). Die Rinden geben, wenn sie im Probirglase erhitzt werden, rothviolette Dämpfe, welche sich zu einem purpurrothen Theer verdichten. Die Reaction wird von der Gegenwart des Chinins und Cinchonins bedingt.

Zur Bestimmung der Alkaloidmengen in den Chinarinden, bezw. zur Werthbestimmung derselben giebt es eine grosse Anzahl Methoden. Sie lassen sich je nach den angewandten Extractionsmitteln in drei Gruppen ordnen, nämlich Säuremethoden, Kalkmethoden und Ammoniakmethoden. Nach der ersten werden die Rinden mit Mineralsäuren extrahirt, die Auszüge mit starken Basen versetzt und die freien Alkaloide mit zweckmässigen Lösungsmitteln (Aether, Chloroform u. s. w.) aufgenommen. Nach der zweiten Methode wird das

[1]) Husemann u. Hilger, Pflanzenstoffe, S. 1409. Berlin 1884. — [2]) Jahresb. Chem. 1858, S. 631.

Material, um Gerbsäuren, Chinasäure u. s. w. zu beseitigen, mit Kalk (auch Kalilauge) behandelt und hierauf mit Lösungsmitteln ausgezogen, oder mit Schwefelsäure versetzt und mit Pikrinsäure gefällt. Der Niederschlag wird gewogen (Gunning, Hager[1]). Bei der gewöhnlichen Ammoniakmethode, welche von Prollius herrührt[2]) und von de Vrij verbessert worden ist[3]), wird die Extraction mit einem Gemisch von Aether, Alkohol und Ammoniaklösung vorgenommen. Aus einem bestimmten Theil dieser Lösung wird der Aether und Alkohol abdestillirt, der Rückstand mit Natronlauge versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt, welches beim Verdunsten die Alkaloide rein hinterlässt[4]). Bei der ersten Extraction lässt sich auch ein Gemisch aus Aether, Chloroform und Ammoniak anwenden. Eine hierauf gegründete Bestimmungsmethode ist von Keller ausgearbeitet worden[5]). Eine maassanalytische Methode zur Bestimmung des Alkaloidgehaltes der Chinarinde wurde von Ekroos vorgeschlagen[6]). Die Trennung der verschiedenen Chinabasen von einander gründet sich auf die verschiedene Löslichkeit derselben in Aether, auf die verschiedene Löslichkeit der Jodosulfate in Alkohol, der weinsauren Salze in Wasser und der Hydrojodide in Wasser und Alkohol (de Vrij). Auch das optische Verhalten, nämlich das verschiedene Polarisationsvermögen der Chinabasen in Lösungen neutraler oder saurer Natur ist zur Bestimmung des Gehaltes der Chinarinden an Alkaloiden sowie zur speciellen Unterscheidung einiger derselben in Vorschlag gebracht und zur Anwendung gekommen[7]).

Die Cultur der Cinchonapflanzen, das Studium der Chinarinden in botanischer und chemischer Hinsicht, sowie die Untersuchung der in ihnen enthaltenden Alkaloide bildet gegenwärtig einen besonderen, als Chinologie bezeichneten Zweig der Forschung. Die überaus reiche Literatur auf diesem Gebiete kann nur von dem speciellen Fachmanne bewältigt werden[8]).

(108) Die zuerst entdeckten und auch die best untersuchten unter den Chinaalkaloiden sind Chinin und Cinchonin, welche schon im Jahre

[1]) Zeitschr. anal. Chem. 8, 457 (1869); 9, 498 (1870). — [2]) Arch. Pharm. [3] 19, 85 (1881). — [3]) Pharm. Journ. Trans. 1882, S. 765. — [4]) S. auch Kissel, Arch. Pharm. 1882; Biehl, Pharm. Zeitschr. Russl. 1882, S. 249. — [5]) Schweiz. Wochenschr. Chem. Pharm. 33, 451 (1895): Guareschi, Alkaloide, S. 522. Ueber Bestimmungsmethoden s. weiter: van d. Burg, Zeitschr. med. Chem. 4, 273 (1865); de Vrij, ibid. 4, 202 (1865); Flückiger, ibid. 21, 467 (1882); H. Meyer, ibid. 22, 293 (1883); Gunning, ibid. 9, 498 (1870); de Vrij, ibid. 25, 598 (1886); Eykmann, ibid. 22, 292 (1883); Swawing, Kritische Studien über die Methoden der Bestimmungen des Alkaloidgehaltes der Chinarinden, Diss., Erlangen 1885. — [6]) Arch. d. Pharm. 236, 328 (1898). — [7]) Siehe Hesse, Ann. Chem. Pharm. 182, 128 (1876). — [8]) Husemann und Hilger, Pflanzenstoffe, S. 1409 u. ff.; de Vrij, Ueber Cinchona und ihre Alkaloide, 1875; Flückiger, Die Chinarinden, Berlin 1883; Léger, Les Alcaloïdes des Quinquinas.

1820 von Pelletier und Caventou isolirt wurden. Das Chinidin (Conchinin) stellten Henry und Delondre 1833 dar und das Cinchonidin wurde 1847 von Winckler entdeckt. Ausser diesen sind mehr als 20 andere Chinabasen heutzutage bekannt, unter denen sich jedoch auch solche befinden, die noch nicht mit voller Sicherheit als bestimmte chemische Individuen charakterisirt sind.

Die aus der Rinde verschiedener Arten und Varietäten der Gattung Cinchona isolirten Alkaloide sind folgende:

Cinchonin	$C_{19}H_{22}N_2O$	Chinin	$C_{20}H_{24}N_2O_2$
Cinchonidin . . .	„	Chinidin (Conchinin)	„
Homocinchonin . .	„	Chinicin.	„
Cinchotin (Hydrocinchonin)	$C_{19}H_{24}N_2O$	Hydrochinin . . .	$C_{20}H_{26}N_2O_2$
Hydrocinchonidin .	„	Hydrochinidin (Hydroconchinin) . .	„

Chinamin	$C_{19}H_{24}N_2O_2$
Conchinamin	„
Aricin	$C_{23}H_{26}N_2O_4$
Cusconin	$C_{23}H_{26}N_2O_4 + 2H_2O$
Paricin	$C_{16}H_{18}N_2O$
Cuscamin	—
Javanin	—

Sämmtliche angeführten Basen sind krystallisirbar. Ihnen reihen sich aber einige Basen an, die nur im amorphen Zustande bekannt sind, wie Dicinchonin, $C_{38}H_{44}N_4O_2$, oder $C_{19}H_{22}N_2O$, Diconchinin, $C_{40}H_{46}N_4O_3$, Cusconidin und Cuscamidin, und dieser Eigenschaft wegen weniger untersucht wurden.

Aus den Arten der Gattung Remijia sind ausserdem isolirt worden:

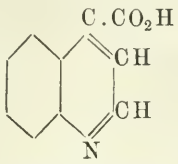
Cupreïn . . .	$C_{19}H_{22}N_2O_2$	Chairamin . . .	$C_{22}H_{26}N_2O_4$
Cinchonamin .	$C_{19}H_{24}N_2O$	Conchairamin . .	„
Concusconin . .	$C_{23}H_{26}N_2O_4$	Chairamidin . .	„
		Conchairamidin .	„

Ausser diesen natürlichen Chinaalkaloiden giebt es eine nicht geringe Anzahl Basen, die durch Umlagerung aus diesen entstehen. Solche sind z. B. β- und γ-Cinchonin, α- und β-Isocinchonin, Allocinchonin, Isochinin u. s. w.

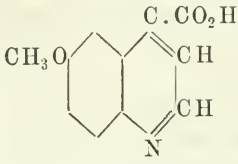
Bei der Aufgabe, die Constitution der Chinabasen zu ermitteln, sind Cinchonin und Chinin zunächst zum Gegenstande eingehender Untersuchungen gemacht worden, dies in erster Linie, weil sie leichter und in grösseren Mengen zugänglich sind, als die übrigen Chinaalkaloide, aber auch, weil ein vollständiger Einblick in die Constitutionsverhältnisse dieser Basen, wegen der grossen praktischen Wichtigkeit des Chinins, ein vielseitiges Interesse bieten würde. Trotz der zahlreichen und mühevollen Untersuchungen über die Abbauproducte des

Cinchonins und Chinins, bei denen namentlich Hesse, Skraup und Königs thätig waren, ist eine vollständige oder ganz sichere Klarstellung der Constitution dieser Basen noch nicht erreicht worden..

Der Unterschied in der empirischen Zusammensetzung zwischen Cinchonin, $C_{19}H_{22}N_2O$, und Chinin, $C_{20}H_{24}N_2O_2$, beträgt CH_2O und es erhellt aus den Untersuchungen der Basen, dass Chinin in der That Methoxylcinchonin ist. Durch Oxydation des Cinchonins mit Chromsäure entsteht Cinchoninsäure, welche sich als γ-Chinolincarbonsäure erwiesen hat. Chinin liefert unter denselben Umständen Chininsäure oder p-Methoxycinchoninsäure (Skraup):



Cinchoninsäure



Chininsäure.

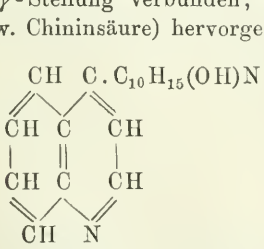
Ausserdem bilden sich aus den beiden Basen bei der Oxydation Merochinen, Cincholoiponsäure, $C_8H_{13}NO_4$, und Loiponsäure, $C_7H_{11}O_4$.

Durch Phosphorchlorid werden Cinchonin und Chinin in Cinchoninchlorid, $C_{19}H_{21}ClN_2$, und Chininchlorid, $CH_3O.C_{19}H_{20}ClN_2$, übergeführt, welche bei Behandlung mit alkoholischem Kali Chlorwasserstoff abspalten, unter Bildung von Cinchen, $C_{19}H_{20}N_2$, und Chinen, $CH_3O.C_{19}H_{19}N_2$. Diese Verbindungen lassen sich nun durch Hydrolyse, z. B. beim Erhitzen mit Phosphorsäurelösung, glatt spalten, wobei aus Cinchen Lepidin und Merochinen, $C_7H_{15}NO_2$, aus Chinen p-Methoxylepidin und dasselbe Merochinen entsteht (Königs):

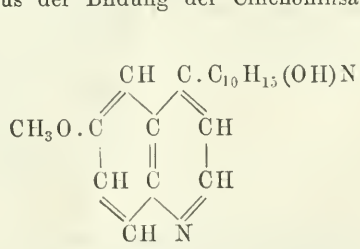
$$\underset{\text{Cinchen}}{C_{19}H_{20}N_2} + 2H_2O = \underset{\text{Lepidin}}{C_{10}H_9N} + \underset{\text{Merochinen}}{C_9H_{15}NO_2}$$

$$\underset{\text{Chinen}}{C_{19}H_{19}N_2(OCH_3)} + 2H_2O = \underset{\text{p-Methoxylepidin}}{C_{10}H_8N(OCH_3)} + \underset{\text{Merochinen.}}{C_9H_{15}NO_2}$$

Cinchonin und Chinin enthalten also offenbar zwei stickstoffhaltige Kerne. Der eine ist ein Chinolinkern, der andere ist mit diesem in der γ-Stellung verbunden, wie aus der Bildung der Cinchoninsäure (bezw. Chininsäure) hervorgeht:



Cinchonin



Chinin

Dass der Rest $C_{10}H_{15}(OH)N$ in den beiden Basen derselbe ist, ergiebt sich daraus, dass bei der oben angeführten Spaltung aus beiden das Merochinen entsteht, welches aus der sogenannten „zweiten Hälfte" des Moleculs stammen muss. Dieses ist auch auf anderem Wege von Königs bewiesen worden. Durch Erhitzen mit Halogenwasserstoffsäuren erleidet das Chinen (s. oben) folgende eigenthümliche Umwandlung:

$$CH_3O.C_9H_5N.C_{10}H_{14}N + HBr + H_2O = HO.C_9H_5N.C_{10}H_{13}O + NH_3 + CH_3Br.$$

Das erhaltene sogenannte Apochinen lässt sich in Aminoapocinchen und dieses durch Diazotiren in Apocinchen überführen:

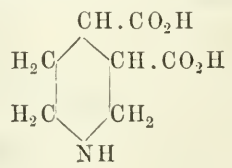
$$\underset{\text{Apochinen}}{HO.C_9H_5N.C_{10}H_{13}O} \longrightarrow \underset{\text{Aminoapocinchen}}{NH_2.C_9H_5N.C_{10}H_{13}O} \longrightarrow \underset{\text{Apocinchen.}}{C_9H_6N.C_{10}H_{13}O}$$

Dieses Apocinchen entsteht aber auch aus dem Cinchen (s. oben) durch Behandlung mit Halogenwasserstoffsäuren:

$$C_9H_6N.C_{10}H_{14}N + H_2O = C_9H_6N.C_{10}N_{13}O + NH_3.$$

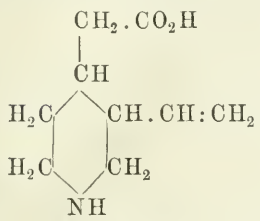
Der einzige Unterschied zwischen Chinin und Cinchonin in der chemischen Zusammensetzung liegt also in dem Vorhandensein einer Methoxylgruppe im Chinin und zwar befindet sich diese im Chinolinkern in p-Stellung zum Stickstoff.

Wie ist aber die zweite Hälfte des Cinchonin- und Chininmoleculs, der Rest $C_{10}H_{15}(OH)N$, constituirt? Hierauf lässt sich zur Zeit noch keine ganz bestimmte Antwort geben. Die frühere Annahme, dass derselbe einen Isochinolinkern enthält, kann jetzt nicht mehr aufrecht erhalten werden. Viel wahrscheinlicher scheint, dass hier ein hydrirter Pyridincomplex vorliegt. Das Merochinen, wie die bei der Oxydation der Basen erhaltenen Säuren, Cincholoiponsäure und Loiponsäure, stammen aus diesem mit dem Chinolinkern verknüpften Reste. Durch vorsichtige Oxydation lässt sich das Merochinen in Cincholoiponsäure überführen. Wie nun aus den Untersuchungen von Königs[1]) und Skraup[2]) hervorgeht, kann das Merochinen in γ-Methyl-β-Aetylpyridin und die Cincholoiponsäure in γ-Methylpyridin, wenn auch nicht quantitativ, umgewandelt werden. Noch sicherer ergiebt sich das Vorhandensein eines hydrirten Pyridinringes in diesen Abbauproducten des Cinchonins daraus, dass sich die Loiponsäure als eine Hexahydrocinchomeronsäure:

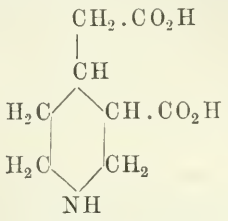


[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. **27**, II, 1501 (1894). — [2]) Monatsh. Chem. **17**, 365 (1896).

erwiesen hat[1]). Für das Merochinen und die Cincholoiponsäure sind folgende Constitutionsformeln sehr wahrscheinlich gemacht worden:

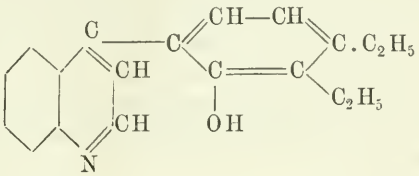


Merochinen



Cincholoiponsäure.

Auffallend ist, dass das Stickstoffatom des zweiten Complexes des Cinchonin-(Chinin-)moleculs sich leicht als Ammoniak abspaltet. Dieses findet nämlich, wie schon oben angedeutet wurde, beim Erhitzen mit Halogenwasserstoffsäure statt, wobei Apocinchen (Apochinen) entsteht. Wie Königs erwiesen hat, ist das Apocinchen ein Derivat des γ-Phenylchinolins und es besitzt mit aller Wahrscheinlichkeit folgende Constitution[2]):



Der stickstoffhaltige Kern wandelt sich also in einen Benzolkern um, eine Reaction, die bei den gewöhnlichen Piperidinen nicht bekannt ist.

Wahrscheinlich liegt demnach in dem Complexe $C_{10}H_{16}NO$ ein ähnlich constituirtes, gemischtes, hydrirtes Pyridin- und hydrirtes Benzol-Ringsystem zu Grunde, wie für das Tropin und Ecgonin nachgewiesen worden ist (s. S. 78, 112), welches System durch eine geringere Festigkeit des Benzol- und Pyridinringes charakterisirt ist[3]).

Dass die beiden Stickstoffatome im Cinchonin- und Chininmolecule tertiär gebunden sind, ergiebt sich daraus, dass diese Basen sich nicht nur mit einem, sondern auch mit 2 Mol. Alkylhaloid vereinigen, und dass die Addition erweislich zuerst in dem einen, dann in dem anderen stickstoffhaltigen Kern stattfindet (Skraup). Die Gegenwart einer freien Hydroxylgruppe in den Basen folgt aus der leichten Benzoylirung derselben und daraus, dass die Benzoylverbindungen bei der Verseifung wieder Cinchonin und Chinin liefern.

Cinchonin und Chinin verhalten sich wie einfach ungesättigte Verbindungen, und zwar ist in der zweiten Hälfte des Moleculs eine

[1]) Königs, Ber. deutsch. chem. Ges. 30, II, 1326 (1897). — [2]) Ibid. 26, I, 713 (1893); 27, I, 901 (1894). — [3]) Comstock u. Königs, ibid. 25, I, 1541 (1892) u. a.

doppelte Bindung vorhanden. Durch vorsichtige Oxydation mit Kaliumpermanganat werden die Basen, unter Abspaltung eines Kohlenstoffatoms, in Cinchotenin und Chitenin verwandelt:

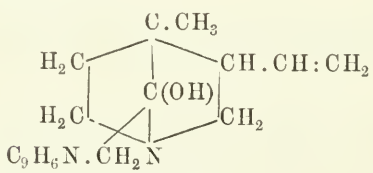
$$\underset{\text{Cinchonin}}{C_9H_6N.C_{10}H_{16}NO} + O_4 = \underset{\text{Cinchotenin}}{C_9H_6N.C_9H_{14}NO_3} + CH_2O_2$$

$$\underset{\text{Chinin}}{CH_3O.C_9H_5N.C_{10}H_{16}NO} + O_4 = \underset{\text{Chitenin.}}{CH_3O.C_9H_5N.C_9H_{14}NO_3} + CH_2O_2$$

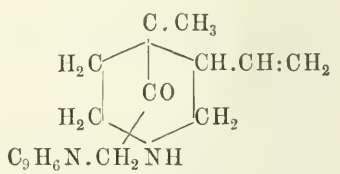
In diesen „Teninen" ist, wie aus ihrem Verhalten hervorgeht, die doppelte Bindung nicht mehr vorhanden, sie enthalten aber andererseits nachweislich eine Carboxylgruppe. Aus diesem Umstande zieht nun Skraup den Schluss, dass Cinchonin und Chinin eine mit der cyklischen Verkettung verbundene Vinylgruppe enthält, dessen zweites Kohlenstoffatom bei der Teninbildung abgespalten wird [1]):

$$C_9H_6N.C_8H_{13}NO(CH:CH_2) \longrightarrow C_9H_6N.C_8H_{13}N(CO_2H).$$

v. Miller und Rohde haben gefunden, dass Cinchonin durch Kochen mit verdünnter Essigsäure eine Umlagerung in eine isomere Base, Cinchotoxin (Cinchonicin) erfährt, und dass diese, im Gegensatz zum Cinchonin, secundär ist und eine Ketongruppe enthält. Auf Grund sämmtlicher angeführten Umstände stellen nun die letztgenannten Forscher folgende Constitutionsformel für Cinchonin und das durch Umlagerung (Aufspaltung des Kohlenstoff-Stickstoffringes) entstandene Cinchotoxin auf [2]):



Cinchonin



Cinchotoxin.

Durch diese Formel werden sowohl das chemische Verhalten als auch die Spaltungsvorgänge beim Cinchonin, wie auch beim Chinin, in befriedigender Weise erklärt [3]).

Die Aufspaltung des Kohlenstoff-Stickstoffringes, welche in ähnlicher Weise beim Chinin stattfindet, bewirkt nicht nur eine Aenderung in den chemischen Eigenschaften, sondern auch in dem physiologischen Verhalten der Basen. Das Cinchotoxin und Chinotoxin (Chinicin) besitzen keine antipyretischen Eigenschaften, sind statt dessen aber starke Gifte. Jene Kohlenstoff-Stickstoffbindung erscheint als das eigentlich charakteristische Moment der Chinaalkaloide (v. Miller und Rohde).

---

[1]) Monatsh. Chem. **16**, 159 (1895); Ber. deutsch. chem. Ges. **28**, I, 14; s. auch Königs, ibid. **28**, II, 1987 (1895). — [2]) Ber. deutsch. chem. Ges. **27**, I, 1187, II, 1279; **28**, I, 1056 (1895). — [3]) Vergl. Scavia, Chem. Centralbl. 1899, I, 292.

Von den übrigen natürlichen Chinaalkaloiden sind eingehender untersucht das Cinchonidin und Chinidin (Conchinin), welche mit Cinchonin und Chinin isomer sind und zu einander ganz ähnliche Beziehungen wie diese Basen zeigen. Sie werden künstlich gewonnen durch Umlagerung aus Cinchonin und Chinin und liefern wie diese durch Eliminirung der Elemente des Wassers Cinchen und Chinen, woraus sich ergiebt, dass die zwei Basenpaare wahrscheinlich dieselbe Constitution besitzen und stereoisomer sind.

Die Alkaloide, welche die Zusammensetzung $C_{19}H_{24}N_2O$ (Hydrocinchonin und Hydrocinchonidin) und $C_{20}H_{26}N_2O_2$ (Hydrochinin und Hydrochinidin) besitzen, sind zwar nicht durch Hydrirung des Cinchonins und Chinins gewonnen, stehen aber ohne Zweifel diesen Basen sehr nahe. Hydrocinchonin (Cinchotin) z. B. liefert bei der Oxydation Cinchoninsäure und Cincholoipon (Dihydromerochinen) und verhält sich auch sonst dem Cinchonin analog.

Das Cupreïn, $C_{19}H_{22}N_2O_2$, hat sich als p-Oxycinchonin erwiesen und liefert in der That durch Methylirung Chinin (Methoxycinchonin). Durch Erhitzen mit Schwefelsäure geht das Cupreïn durch Umlagerung in Apochinin über, welches unter ähnlichen Umständen aus Chinin entsteht, wobei Methyl abgespalten wird.

Cinchonin, $C_{19}H_{22}N_2O$.

(109) Chinin und Cinchonin sind die Hauptalkaloide der Chinarinden. Die letztere Base wurde schon 1811 von dem portugiesischen Arzte Gomez beschrieben und als der wirksame Bestandtheil der Chinarinde erklärt. Houtton-Labillardière machte die Wahrnehmung, dass das Cinchonin alkalische Eigenschaften besitze und theilte diese Beobachtung den mit der Untersuchung der Chinarinden beschäftigten Pelletier und Caventou mit, welche die Substanz 1820 als ein wahres Pflanzenalkali charakterisirten [1]). Die Schwerlöslichkeit dieser Pflanzenbase in Alkohol gestattete schon frühzeitig ihre Reindarstellung, jedoch wurden in Folge mangelhafter analytischer Resultate mehrere Formeln für dieselbe aufgestellt. Regnault glaubte die empirische Zusammensetzung des Cinchonins durch die Formel $C_{20}H_{24}N_2O$ ausdrücken zu können [2]), während die Analysen von Laurent [3]) und Dollfus [4]) zur Formel $C_{19}H_{22}N_2O$ führten. Die erstgenannte wurde allgemein als richtig angenommen, bis Skraup 1879 endgültig bewies, dass die Base die Zusammensetzung $C_{19}H_{22}N_2O$ besitzt [5]).

Wie schon oben erwähnt worden ist, ist das Cinchonin ein steter Begleiter des Chinins in den Chinarinden. Die relative Menge der

[1]) Ann. chim. phys. [2] **15**, 291, 337 (1820). — [2]) Ann. Chem. Pharm. **26**, 15 (1839). — [3]) Ann. chim. phys. [3] **19**, 365 (1848); **24**, 303 (1849). — [4]) Ann. Chem. Pharm. **65**, 223 (1848). — [5]) Ibid. **197**, 353 (1879); vergl. Hesse, ibid. **205**, 211 (1880).

beiden Basen ist sehr wechselnd; einige Rinden sind sehr reich, andere arm an Cinchonin (vergl. S. 162). Auch die Rinde von *Remijia Purdieana* enthält Cinchonin neben verschiedenen anderen dieser Pflanze eigenthümlichen Alkaloiden [1]) (siehe S. 164).

Bei der Chinindarstellung aus Chinarinde (siehe bei Chinin) werden die in dieser enthaltenen Basen in Sulfate übergeführt. Das in Alkohol und in Wasser schwer lösliche Chininsulfat scheidet sich zunächst aus, während Cinchoninsulfat in Lösung bleibt. Es ist also in den Mutterlaugen von der Chinindarstellung reichlich vorhanden. Diese werden mit Natronlauge gefällt, der Niederschlag mit Alkohol, in dem das Cinchonin schwer löslich ist, behandelt, bis das Chinin entfernt ist. Dann wird die Base wieder in Sulfat übergeführt, dieses durch Umkrystallisiren gereinigt, mit Ammoniak zerlegt, und das Cinchonin aus Alkohol umkrystallisirt [2]). Zur Reindarstellung von Cinchonin aus Gemengen von Chinin und Cinchonin, in welchen das letztere in grösserer Menge vorhanden ist, kann auch die Schwerlöslichkeit des Cinchonins in Alkohol und in Aether benutzt werden. Das Cinchonin ist also ein Nebenproduct bei der Chinindarstellung, und da die Chininpräparate in Bezug auf therapeutische Bedeutung denen aus Cinchonin weit überlegen sind, so ist das letztgenannte Alkaloid ein viel wohlfeileres Präparat als das Chinin.

Das Cinchonin bildet durchsichtige Prismen oder Nadeln, die bei 220° zu sublimiren beginnen und erst bei 255,4° (corr.) schmelzen [3]). Wie das Chinin schmeckt es stark bitter. In Wasser ist die Base sehr schwer löslich. Bei 20° erfordert sie zur Lösung 3670, bei der Siedhitze 2500 Thle. Wasser (Hesse). In Weingeist und in Aether ist es bedeutend schwerer löslich als Chinin. Aus kochender weingeistiger Lösung krystallisiren zwei Drittel der gelösten Menge heraus, weshalb es vortheilhaft aus Alkohol umkrystallisirt werden kann. Auch Benzol löst Cinchonin in der Wärme, scheidet aber beim Erkalten fast die ganze Menge der Base krystallinisch wieder ab. Im Gegensatz zum Chinin und abweichend von dem Verhalten der meisten übrigen Alkaloide (vergl. S. 6) ist das Cinchonin rechtsdrehend. Das Drehungsvermögen ist von der Natur des Lösungsmittels und von dem Vorhandensein einer Säure beeinflusst. Oudemans hat für eine absolut alkoholische Lösung (0,1 bis 0,15 g in 20 ccm gelöst) $[\alpha]_D = +223{,}3$ gefunden [4]). Die Cinchoninlösungen besitzen, abweichend von denen des Chinins, keine Fluorescenz.

Das Cinchonin reagirt alkalisch und neutralisirt die stärksten Säuren vollständig. Als ditertiäre Base verbindet es sich mit einem und mit zwei Moleculen Alkyljodid. Die Einwirkung von Säurechlo-

[1]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. **225**, 218 (1884). — [2]) Derselbe, ibid. **122**, 227 (1862). — [3]) Lenz, Zeitschr. anal. Chem. **27**, 572 (1888); vergl. Hesse, Ann. Chem. Pharm. **205**, 213 (1880). — [4]) Ibid. **182**, 44 (1876); vergl. Hesse, ibid. **182**, 143 (1876).

riden führt zur Bildung von Monoacylverbindungen. Als ungesättigte Verbindung nimmt Cinchonin zwei Atome Brom, sowie ein Molecul Halogenwasserstoff additionell auf. Die Oxydation des Cinchonins verläuft sehr verschiedenartig, je nach den Umständen, unter welchen sie stattfindet. Bei Einwirkung von Kaliumpermanganat in verdünnter saurer Lösung bildet sich Cinchotenin, $C_{18}H_{20}N_2O_3$, und Ameisensäure. Beim Kochen mit Salpetersäure entsteht Cinchoninsäure, Cinchomeronsäure und α-Pyridintricarbonsäure. Durch Chromsäure werden ausser Cinchoninsäure auch Merochinen, $C_9H_{15}NO_2$, Cincholoiponsäure, $C_8H_{13}NO_4$, Loiponsäure, $C_7H_{11}NO_4$, welche hydrirte Pyridinderivate sind (siehe S. 168), und einige andere Producte erhalten. Beim Schmelzen mit Kali liefert Cinchonin ein Gemisch von Basen, welche der Pyridin- und der Chinolinreihe angehören. Das Cinchonin lagert sich bei Einwirkung verschiedener Agentien in isomere Basen um. Beim Erhitzen mit verdünnter Schwefelsäure auf 130° oder durch Kochen mit Essigsäure entsteht Cinchonicin (Cinchotoxin, siehe S. 168). Beim Kochen mit Amylalkohol und Kali erfolgt Umwandlung in Cinchonidin. Salzsäure isomerisirt das Cinchonin bei 150° zu Allocinchonin u. a. Aus den Halogenwasserstoffadditionsproducten des Cinchonins sind durch Kochen mit Wasser, sowie bei Behandlung mit Alkali und mit Silbernitrat verschiedene andere isomere Basen gewonnen worden. Die für Chinin charakteristische Grünfärbung bei Einwirkung von Chlorwasser und Ammoniak (siehe unten) tritt bei Cinchonin nicht ein.

Die Cinchoninsalze enthalten ein oder zwei Aequivalente Säure auf ein Molecul der Basis. Die erstgenannten werden als neutrale (eigentlich basische), die letzteren als saure Salze bezeichnet. Wie die freie Base sind auch die Salze rechtsdrehend.

Durch Neutralisation mit Salzsäure gewinnt man das neutrale Cinchoninhydrochlorid, $C_{19}H_{22}N_2O.HCl + 2H_2O$, welches in Prismen krystallisirt, die im Exsiccator verwittern und bei 100° wasserfrei werden. Wird eine Lösung von Cinchonin in überschüssiger Salzsäure abgedampft und der Rückstand in Alkohol gelöst, so krystallisirt das saure Cinchoninhydrochlorid, $C_{19}H_{22}N_2O, 2HCl$, aus der weingeistigen Lösung in rechtwinkligen Tafeln aus. Das Cinchoninhydrojodid, $C_{19}H_{22}N_2O.HJ + H_2O$, verbindet sich mit Jod zu Superjodiden. Von diesen ist das Dijodid, $C_{19}H_{22}N_2O.HJ.J_2$, welches aus Alkohol in rothbraunen Nadeln krystallisirt, für Cinchonin charakteristisch [1]). Cinchoninperchlorat, $C_{19}H_{22}N_2O.2HClO_4 + H_2O$, krystallisirt in stark glänzenden Nadeln, die blauen und gelben Dichroismus zeigen [2]). Das neutrale Cinchoninsulfat, $2C_{19}H_{22}N_2O.H_2SO_4 + 2H_2O$, bildet harte, durchsichtige Prismen von neutraler Reaction. Bei 100° verlieren sie das Krystallwasser. Das Salz löst

[1]) Jörgensen, Journ. prakt. Chem. [2] 3, 147 (1871). — [2]) Bödeker und Dauber, Ann. Chem. Pharm. 71, 59, 66 (1849).

sich bei 13° in 65 Thln. Wasser und ist beträchtlich löslicher als das Chininsulfat. Das saure Sulfat, $C_{19}H_{22}N_2O.H_2SO_4 + 4H_2O$, ist in Wasser leicht löslich. Wie das Chininsulfat liefert auch das Cinchoninsulfat, wenn seine Lösungen mit Jod versetzt werden, eigenthümliche Verbindungen, sogenannte Jodosulfate, welche zugleich Superjodide, Hydrojodide und Sulfate sind (siehe näher bei Chinin). Von solchen Verbindungen wurden erhalten $(C_{19}H_{22}N_2O)_2.H_2SO_4.2HJ.J_6$, $C_{19}H_{22}N_2O.2H_2SO_4.4HJ.J_{10}$ und $(C_{19}H_{22}N_2O)_8.6H_2SO_4.6HJ.J_{10} + 12H_2O$, welche gut krystallisiren und braun oder schwarz gefärbt sind [1]). Das Cinchoninoxalat, $(C_{19}H_{22}N_2O)_2.C_2H_2O_4 + 2H_2O$, ist in Wasser ziemlich schwer löslich. Cinchoninsalze mit anorganischen und organischen Säuren sind übrigens in grosser Anzahl dargestellt worden.

Additionsderivate des Cinchonins oder seiner Salze mit Phenolen, wie solche bei Chinin vorkommen, sind nicht bekannt. Wie mehrere andere Alkaloide verbindet sich Cinchonin in schwefligsaurer Lösung mit Alloxan zu Alloxancinchoninsulfit, $C_{19}H_{22}N_2O.2H_2SO_3 + 2C_4H_2N_2O_4$, welches aus der Lösung durch Alkohol als eine weiche, alsbald erhärtende Masse gefällt wird [2]).

Halogenalkylate, Alkyl- und Acylverbindungen des Cinchonins.

(110) Als ditertiäre Base verbindet sich Cinchonin mit einem und zwei Moleculen der Alkylhaloide. Auffallend leicht erfolgt die Vereinigung mit Methylbromid, nämlich wenn eine abgekühlte alkoholische Lösung der Componenten sich selbst kurze Zeit überlassen wird. Aus Wasser krystallisirt das Cinchoninbrommethylat in grossen Krystallen von der Zusammensetzung $C_{19}H_{22}N_2O.CH_3Br + H_2O$. Durch Erwärmen mit Kaliumhydroxyd auf dem Wasserbade verwandelt es sich mit der grössten Leichtigkeit in sogenanntes Methylcinchonin, $C_{19}H_{21}(CH_3)N_2O$, welches aus Aether in grossen tafelförmigen Krystallen anschiesst, die bei 74° schmelzen und in Wasser ganz unlöslich sind [3]). Diese Base ist kein eigentliches Cinchoninderivat mehr, sondern derivirt von dem isomeren Cinchonicin (Cinchotoxin), bei dessen Bildung eine Aufspaltung des Kohlenstoff-Stickstoffringes der zweiten Hälfte des Cinchoninmoleculs stattfindet [4]) (siehe S. 168 u. unten). Mit Methyljodid vereinigt sich das Methylcinchonin unter lebhafter Reaction zu Methylcinchoninjodmethylat [3]), $C_{19}H_{21}(CH_3)N_2O$, CH_3J, welches, wiederum mit Kaliumhydroxyd behandelt, wenn auch bedeutend schwieriger als das Cinchoninbrommethylat, zersetzt wird, unter Bildung von sogenanntem Dimethylcinchonin, $C_{19}H_{20}(CH_3)_2N_2O$.

---

[1]) Jörgensen, Journ. prakt. Chem. [2] **14**, 365 (1876); **15**, 69, 418 (1877). — [2]) Pellizari, Ann. Chem. Pharm. **248**, 151 (1888). — [3]) Claus und Müller, Ber. deutsch. chem. Ges. **13**, II, 2290 (1880). — [4]) v. Miller und Rohde, ibid. **27**, I, 1187; II, 1280 (1894); **28**, I, 1056 (1895).

Die freie Base ist ein dünnflüssiges Oel, das nicht zum Erstarren gebracht werden konnte. Ihre Salze krystallisiren aber gut. Das Dimethylcinchonin kann noch ein Molecul Methyljodid aufnehmen; das entstandene Dimethylcinchoninjodmethylat, $C_{19}H_{20}(CH_3)_2N_2O$, CH_3J, liefert aber bei Einwirkung von Kalilauge kein Trimethylcinchonin, sondern Trimethylamin wird abgespalten unter gleichzeitiger Bildung einer amorphen Base, $C_{19}H_{19}NO$. Aus diesem Umstande ziehen Freund und Rosenstein den Schluss, dass die beiden Methylgruppen im Dimethylcinchonin in demselben Complexe und zwar in der „zweiten Hälfte“ (siehe S. 166) des Cinchoninmoleculs sich befinden, was auch dadurch bestätigt wird, dass alle genannten Methylverbindungen bei der Oxydation in guter Ausbeute Cinchoninsäure liefern [1]). Wird Cinchonin mit Methyljodid auf 150° erhitzt, so entsteht Cinchonindijodmethylat, $C_{19}H_{22}N_2O.2\,CH_3J$, welches in gelben Tafeln krystallisirt [2]).

Etwas anders gestalten sich die Verhältnisse bei den Jodäthylaten. Es sind zwei Cinchoninjodäthylate, $C_{19}H_{22}N_2O.C_2H_5J$, dargestellt worden, deren Isomerie, wie Skraup und Konek v. Norwall bewiesen haben, darauf zurückzuführen ist, dass in einem Falle die Addition an die sogenannte „zweite Hälfte“ des Cinchoninmoleculs, im anderen an den Chinolincomplex stattgefunden hat [3]):

$C_9H_6N.C_{10}H_{16}NO.C_2H_5J$, $C_9H_6N(C_2H_5J).C_{10}H_{16}NO$.
α-Cinchoninjodäthylat β-Cinchoninjodäthylat

Wird Cinchonin in alkoholischer Lösung mit Aethyljodid erwärmt, so lagert sich das Jodid an den mehr basischen Complex, die hydrirte „zweite Hälfte“ des Moleculs, an. Dieses α-Jodäthylat krystallisirt in rein weissen Nadeln, die gegen 260° schmelzen [4]). Das Cinchoninhydrojodid, in welchem die „zweite Hälfte“ des Moleculs durch die Säure neutralisirt ist, liefert beim Erwärmen mit Aethyljodid das Hydrojodid des isomeren β-Jodäthylats.

Durch Ammoniak aus dem Salze frei gemacht, stellt dieses eine in orangerothen Nadeln krystallisirende Verbindung dar, welche bei 184° schmilzt und im Gegensatz zu dem α-Jodäthylat stark alkalisch reagirt. Das Aethyljodid hat sich hier am Stickstoffatom des Chinolincomplexes angelagert. Dem entsprechend liefert das β-Cinchoninjodäthylat bei der Oxydation Cinchoninsäurejodäthylat [5]). Dass keine Umlagerungen stattgefunden haben, erhellt auch daraus, dass beide Verbindungen dasselbe Cinchonidinjodäthylat, $C_{19}H_{22}N_2O.2\,C_2H_5J$ [6]), liefern. Mit Silbercyanid und Quecksilbercyanid vereinigt sich das α-Cinchoninjodäthylat zu den Doppelverbindungen $C_{19}H_{22}N_2O.C_2H_5J.AgCN$ und $C_{19}H_{22}N_2O.C_2H_5J$

[1]) Ann. Chem. Pharm. 277, 277 (1893). — [2]) Claus und Müller, loc. cit. — [3]) Monatsh. Chem. 15, 37 (1894); Skraup, ibid. 15, 433 (1894). — [4]) Claus und Kemperdick, Ber. deutsch. chem. Ges. 13, II, 2286 (1880). — [5]) Skraup, Monatsh. Chem. 15, 433 (1894). — [6]) Skraup u. K. v. Norwall, ibid. 15, 40 (1894).

$.Hg(CN)_2$. Mit Silbersulfat setzt es sich zu Cinchoninäthylsulfat, $C_{19}H_{22}N_2O.C_2H_5SO_4$, um, welches, mit Cyanbaryum behandelt, in Cinchoninäthylcyanid, $C_{19}H_{22}N_2O.C_2H_5CN$, übergeht. Dieses ist krystallinisch, in Wasser leicht löslich und entwickelt auf Zusatz von Säuren sofort Blausäure unter Entstehung der entsprechenden Halogenalkylate [1]).

Durch Kochen des α-Cinchoninjodäthylats und auch des Bromäthylats mit Kaliumhydroxyd bildet sich das Aethylcinchonin, $C_{19}H_{22}(C_2H_5)N_2O$ (Aethylcinchotoxin, vergl. S. 168), eine zuerst ölige, nach längerem Stehen erstarrende Base, die bei 50° schmilzt und sich wieder mit Aethyljodid zu einer krystallisirenden Verbindung vereinigt [2]).

Das Cinchonindijodäthylat, $C_{19}H_{22}N_2O.2C_2H_5J$, kann direct aus Cinchonin, durch Erhitzen mit 2 Mol. Aethyljodid im zugeschmolzenen Rohre auf 160°, gewonnen werden [3]), bildet sich aber auch aus den beiden Monojodäthylaten (siehe oben) durch weitere Addition von 1 Mol. Aethyljodid [4]). Es krystallisirt aus heissem Wasser mit 1 Mol. H_2O in grossen, tief dunkelgelben Krystallen. Mit Silbersalzen setzt es sich in die betreffenden Cinchonindiäthylate (Sulfat, Nitrat) um, und verbindet sich direct mit Quecksilber- und Silbercyanid. Das Cinchonindichloräthylat, $C_{19}H_{22}N_2O.2C_2H_5Cl$, und Cinchonindibromäthylat, $C_{19}H_{22}N_2O.2C_2H_5Br$, sind leicht zu gewinnen und krystallisiren beide mit 2 Mol. H_2O [5]). Die Wasserlösungen dieser Verbindungen werden von concentrirtem Ammoniak gefällt. Der Niederschlag ist eine Base Diäthylcinchonin, $C_{19}H_{20}(C_2H_5)_2N_2O$, oder Diäthylidencinchonin, $C_{19}H_{22}N_2O(C_2H_4)_2$, welches ein gelbes Pulver bildet, das bei 85° schmilzt. Das Bromäthylat dieser Base soll mit Kaliumhydroxyd ein Triäthylidencinchonin, $C_{19}H_{22}N_2O(C_2H_4)_3$, liefern [6]).

Beim Kochen molecularer Mengen Cinchonin und Benzylchlorid in alkoholischer Lösung bildet sich neben einem rothen Farbstoff und Cinchoninhydrochlorid das Cinchoninbenzylchlorid, $C_{19}H_{22}N_2O.C_7H_7Cl$, das in glänzenden Nadeln krystallisirt und von Silberoxyd in die entsprechende Ammoniumbase übergeführt wird. Bei der Oxydation des Chlorids mit Kaliumpermanganat entsteht ein Benzyldioxycinchotenin, $C_{18}H_{19}(C_7H_7)N_2O_5$. Durch Kochen mit Kalilauge wird das Chlorid in Benzylcinchonin, $C_{19}H_{21}(C_7H_7)N_2O$, verwandelt, dessen Schmelzpunkt bei 117° liegt [7]).

---

[1]) Claus, Ann. Chem. Pharm. 269, 260 (1892). — [2]) Claus u. Kemperdick, Ber. deutsch. chem. Ges. 13, 2287 (1880); Schenk, Dissert., Freiburg i. Br. 1881; Zwick, Dissert., Freiburg i. Br. 1887. — [3]) Claus und Kemperdick, loc. cit. — [4]) Skraup und K. v. Norwall, Monatsh. Chem. 15, 43 (1894). — [5]) Claus, Ann. Chem. Pharm. 269, 264 (1892); siehe auch Schenk, loc. cit. — [6]) Claus, Ann. Chem. Pharm. 269, 282 (1892); Zwick, loc. cit. — [7]) Claus und Treupel, Ber. deutsch. chem. Ges. 13, 2294 (1880); Waldbauer, Dissert., Freiburg i. Br. 1888.

Durch Säurechloride und Anhydride wird das Cinchonin esterificirt. Das Acetylcinchonin, $C_{19}H_{21}N_2(O.C_2H_3O)$, ist amorph, in Aether und Alkohol leicht löslich und rechtsdrehend [1]).

Benzoylcinchonin, $C_{19}H_{21}N_2(O.C_7H_5O)$, wird am besten aus Cinchonin und Benzoylchlorid in Benzollösung erhalten. Das zuerst gebildete Hydrochlorid wird mit Soda oder Ammoniak versetzt [2]). Die freie Base krystallisirt aus Ligroin in zarten Nadeln, die bei 105 bis 106° schmelzen und verbindet sich mit Alkylhaloiden [3]). Durch alkoholische Kalilauge wird das Benzoylcinchonin in normaler Weise verseift und durch Oxydation liefert es Benzoylcinchotenin (Skraup).

Additionsderivate des Cinchonins.

(111) Durch Einwirkung von Natriumamalgam auf eine essigsaure Cinchoninlösung erhielt Zorn zwei Hydroproducte, von denen das eine krystallisirt und in Aether unlöslich, das andere amorph und in Aether löslich war [4]). Skraup fand, dass die erstgenannte Verbindung nicht durch weitere Hydrirung in die letztere übergeht und sprach das in Aether unlösliche Hydroproduct als Dihydrodicinchonin, $(C_{19}H_{23}N_2O)_2$, und das ätherlösliche als Dihydrocinchonin, $C_{19}H_{24}N_2O$, an [5]). Wie Hesse gefunden hat, ist das Dihydrocinchonin kein Hydrirungsproduct des Cinchonins, sondern eine natürliche Chinabase, Dihydrocinchonin oder Cinchotin, welche im angewandten rohen Cinchonin präexistirt [6]). Das ätherlösliche Hydroproduct ist wohl hauptsächlich Dihydrocinchonin, aber keineswegs in reinem Zustande [7]). Das Cinchotin wird weiter unten besprochen.

Tetrahydrocinchonin, $C_{19}H_{26}N_2O$. Durch Anwendung von Natrium und Amylalkohol als Hydrirungsmittel gelang es Konek v. Norwall, ein reines Product und zwar das tetrahydrirte Cinchonin zu gewinnen. Es stellt ein in Aether leicht lösliches Oel dar. Schichtet man die ätherische Lösung der Base über wässerige Kaliumnitritlösung und fügt Schwefelsäure hinzu, so scheidet sich das Nitrosotetrahydrocinchoninnitrit, $C_{19}H_{25}N_2(NO)O.HNO_2$, als bald erstarrendes Oel aus. Es zeigt die Liebermann'sche Reaction und wird von Natronlauge in salpetrige Säure und die sich leicht verharzende freie Nitrosoverbindung zerlegt. Mit Methyljodid zusammengebracht, giebt

---

[1]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. **205**, 321 (1880). — [2]) Schützenberger, ibid. **108**, 351 (1893); Léger, Bull. soc. chim. [3] **9**, 714 (1873); Skraup, Monatsh. Chem. **16**, 163 (1895). — [3]) Henning, Dissert., Berlin 1889; Léger, loc. cit. — [4]) Journ. prakt. Chem. [2] **8**, 293 (1873); vergl. Schützenberger, Ann. Chem. Pharm. **108**, 348; Howard, Journ. chem. soc. **26**, 1179 (1873). — [5]) Ber. deutsch. chem. Ges. **11**, 312 (1878). — [6]) Ibid. **28**, II, 1424 (1895); Ann. Chem. Pharm. **300**, 42 (1898). — [7]) K. v. Norwall, Monatsh. Chem. **16**, 325 (1895).

diese fast augenblicklich ein farbloses Additionsproduct, woraus der Schluss gezogen werden kann, dass die Alkylatbildung in der „zweiten Hälfte" des Moleculs und also die Hydrirung in der Chinolinhälfte stattgefunden hat [1]).

Hydrochlorcinchonin, $C_{19}H_{23}ClN_2O$. Zorn constatirte zuerst, dass, wie andere Chinabasen, auch das Cinchonin beim Erhitzen mit Salzsäure eine chlorhaltige Base, -Chlorcinchonid, liefert [2]). Hesse hat die Reaction dahin gedeutet, dass das Cinchonin die Salzsäure additionell aufnimmt [3]), und Comstock und Königs fanden, dass der Process auch bei niedriger Temperatur vor sich geht [4]). Das aus Cinchonin und Salzsäure entstehende Additionsproduct soll nach Hesse, je nachdem es bei höherer oder niedrigerer Temperatur entsteht, verschiedener Natur sein [5]). Wie von Konek v. Norwall [6]) und Skraup [7]) erwiesen wurde, ist dies indessen nicht der Fall. Sowohl das Hydrochlorcinchonin von Hesse, dargestellt aus Cinchonin durch Erwärmen mit rauchender Salzsäure bei 85°, als das Hydrochlorapocinchonin, erhalten bei 140°, sowie das Hydrochlorcinchonin von Comstock und Königs, erhalten bei 0 bis 10° bei mehrwöchentlichem Stehen von Cinchonin mit bei 17° gesättigter Salzsäure, endlich auch das Hydrochlorapoisocinchonin, aus Apoisocinchonin, α-Isocinchonin oder β-Isocinchonin, sind in Schmelzpunkt, in Löslichkeit und anderen Eigenschaften identisch und auch die Zersetzungsproducte, die sie mit alkoholischer Kalilauge geben, sind gleich. Neben diesem Additionsproducte entstehen in allen den erwähnten Fällen chlorfreie, mit Cinchonin isomere Basen, wie α- und β-Isocinchonin (Hesse, Skraup).

Das Hydrochlorcinchonin scheidet sich aus der salzsauren Lösung als Dihydrochlorid aus, welches durch Ammoniak zersetzt wird. Aus kochendem Weingeist krystallisirt es in schönen Nadeln, die bei 212 bis 213° schmelzen und ist in Wasser fast unlöslich, in Aether schwer löslich. Die Chlorbase reagirt in alkoholischer Lösung alkalisch und bildet beständige, gut krystallisirende Salze. Wird sie mit Kalilauge in alkoholischer Lösung gekocht, so spaltet sich Chlorwasserstoff ab, unter Bildung von α-Isocinchonin. Cinchonin scheint nicht regenerirt zu werden [8]).

Bei seinen Versuchen, das Cinchonin mit Zinn und Salzsäure zu hydriren, erhielt Konek v. Norwall eine durch Zusammenkrystallisiren von Cinchonin und Hydrochlorcinchonin gebildete Verbindung $C_{19}H_{22}N_2O + C_{19}H_{23}ClN_2O$, welche constant bei 228° schmilzt und durch Um-

---

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 28, II, 1637 (1895). — [2]) Journ. prakt. Chem. [2] 8, 280 (1873). — [3]) Ann. Chem. Pharm. 205, 348 (1880). — [4]) Ber. deutsch. chem. Ges. 20, II, 2519 (1887). — [5]) Ann. Chem. Pharm. 276, 101, 109, 112 (1893). — [6]) Monatsh. Chem. 16, 330 (1895); vergl. Hesse, Ber. deutsch. chem. Ges. 28, II, 1425 (1895). — [7]) Monatsh. Chem. 20, 593 (1899). — [8]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. 276, 109 (1893).

krystallisiren nicht gespalten wird, durch concentrirte Salzsäure aber die Hydrochloride des Cinchonins und Hydrochlorcinchonins liefert [1]).

Hydrobromcinchonin, $C_{19}H_{23}BrN_2O$, wird beim Erhitzen des Cinchonins mit concentrirtem Bromwasserstoff auf 100° [2]) oder Einwirkung von bei — 17° gesättigter Säure auf Cinchoninhydrobromid erhalten [3]). Die Addition verläuft hier rascher als bei der Bildung des Hydrochlorcinchonins [4]). Die freie bromhaltige Base krystallisirt aus Alkohol in Schuppen und wird durch alkoholisches Kali in α-Isocinchonin verwandelt.

Hydrojodcinchonin, $C_{19}H_{23}JN_2O$. Wird Cinchonin mit concentrirter Jodwasserstoffsäure gekocht, so entsteht das Hydrojodcinchonindijodhydrat, $C_{19}H_{23}JN_2O.2\,HJ$, welches in glänzenden, hellgelben Prismen krystallisirt und durch wässeriges Ammoniak in das Hydrojodcinchonin übergeht, das weiss gefärbt ist, bei 158 bis 160° schmilzt und mit Jodwasserstoff wieder das Trijodid liefert. Wendet man bei der Zersetzung dieses Salzes alkoholisches Ammoniak an, so entsteht das sogenannte Dihydrojodidcinchonin, welches Skraup [5]) und Pum [6]) als ein wahres Additionsproduct ansahen, nach Lippmann und Fleissner aber als das Monohydrojodid des Hydrojodcinchonins anzusehen ist [7]). Dieses bildet Salze auch mit anderen Säuren. Durch Kochen des Trijodids mit alkoholischem Kali entsteht Cinchonin und α-Isocinchonin, während Erhitzen mit Silbernitratlösung zu der letztgenannten Base und β-Cinchonin führt [8]). Zu bemerken ist, dass bei der Einwirkung des Jodwasserstoffs auf Cinchonin ein Theil dieser Base sich unmittelbar in α-Isocinchonin umlagert, dessen Hydrojodid neben dem Hydrojodcinchonindihydrojodid entsteht [9]).

Cinchonindichlorid, $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O$ [Dichlorcinchonin, $C_{19}H_{20}Cl_2N_2O$ (?)], wurde schon von Laurent 1848 durch Einwirkung von Chlor auf salzsaures Cinchonin dargestellt [10]). Er betrachtete es als ein Substitutionsproduct des Cinchonins; wahrscheinlicher erscheint jedoch, dass es durch Addition entstanden ist, denn die Chloratome befinden sich nicht im Chinolinreste, sondern in der „zweiten Hälfte" des Moleculs, wie daraus ersichtlich ist, dass die Verbindung bei Destillation mit Kali ein chlorfreies Chinolin liefert. Die aus Alkohol umkrystallisirte Base schmilzt, langsam erhitzt, bei 202 bis 204°, rascher erhitzt zwischen 220 und 230°. Durch Kochen mit amylalkoholischem Kali entsteht eine chlorfreie Base, wahrscheinlich Dehydrocinchonin [11]).

---

[1]) Monatsh. Chem. **16**, 328 (1895). — [2]) Skraup, Ann. Chem. Pharm. **201**, 324 (1880). — [3]) Comstock und Königs, Ber. deutsch. chem. Ges. **20**, II, 2520 (1887). — [4]) Skraup, Monatsh. Chem. **20**, 602 (1899). — [5]) Ibid. **12**, 431 (1891). — [6]) Ibid. **12**, 582 (1891). — [7]) Ibid. **12**, 661 (1891); **13**, 431 (1892). — [8]) Pum, ibid. **13**, 676 (1892). — [9]) Skraup, ibid. **20**, 607 (1899). — [10]) Ann. Chem. Pharm. **69**, 9 (1849). — [11]) Königs, Ber. deutsch. chem. Ges. **25**, 1543 (1892).

Cinchonindibromid, $C_{19}H_{22}Br_2N_2O$, zuerst als Dibromcinchonin beschrieben [1]), von Comstock und Königs aber als ein Additionsproduct erkannt, wird am besten durch Einwirkung von Brom auf Cinchonin in Chloroformlösung gewonnen [2]). Es entsteht hierbei in zwei Modificationen, α- und β-Cinchonindibromid, die durch verschiedene Löslichkeit ihrer Salze getrennt werden können. Die α-Verbindung krystallisirt in rhombischen Pyramiden, die 1 Mol. H_2O enthalten; die β-Verbindung bildet lange, lancettförmige Blättchen und ist wasserfrei. Bei Einwirkung von Kalihydrat entsteht aus beiden dasselbe Dehydrocinchonin [3]).

Chinin, $C_{20}H_{24}N_2O_2$.

(112) Im Jahre 1792 stellte Fourcroy aus Chinarinde einen harzartigen Extractivstoff dar [4]), welchen Vauquelin 1809 unter dem Namen Chinastoff näher beschrieb [5]). Es gelang Pelletier und Caventou im Jahre 1820 nachzuweisen, dass der Chinastoff ein Gemenge zweier Basen war [6]), die von nun an als Chinin und Cinchonin bezeichnet wurden. Pelletier und Dumas haben zunächst die beiden Basen schärfer charakterisirt und auch ihre procentische Zusammensetzung zu ermitteln versucht [7]). Liebig gelangte bei seinen Analysen zur Formel $C_{10}H_{12}NO$ [8]), welche von Regnault verdoppelt wurde [9]). Strecker hat 1854 die lange als unsicher geltende Formel $C_{20}H_{24}N_2O_2$, gestützt auf die Analysen der Jodalkyladditionsproducte des Chinins, bestätigt [10]).

Das Vorkommen des Chinins wurde schon oben besprochen. Es findet sich in allen echten Chinarinden, welche aus den verschiedenen Cinchonaarten stammen und zwar begleitet von anderen Chinabasen, namentlich Cinchonin. Besonders reich an Chinin sind u. a. *Cinchona Calisaya*, *C. officinalis*, *C. succirubra*, *C. lancifolia*, *C. Tucujensis*. Neben Cupreïn kommt es auch in *China cuprea*, der Rinde von *Remijia pedunculata*, vor. Die künstliche Darstellung des Chinins gehört immer noch in das Reich der unerfüllten Hoffnungen. Zu erwähnen ist jedoch, dass Grimaux und Arnaud das Cupreïn durch Methylirung in Chinin übergeführt haben [11]).

Zur Darstellung des Chinins aus Chinarinde wird diese mit verdünnter Schwefelsäure oder Salzsäure wiederholt ausgekocht und die

---

[1]) Laurent, Ann. Chem. Pharm. **72**, 305 (1849); Kopp, Jahresber. 1876, S. 822. — [2]) Ber. deutsch. chem. Ges. **17**, II, 1995 (1884); **19**, II, 2854 (1886). — [3]) Ibid. **25**, I, 1540 (1892). — [4]) Ann. Chim. **7**, 113; **9**, 7 (1792). — [5]) Ibid. **59**, 130, 148 (1809). — [6]) Ann. chim. phys. [2] **15**, 291, 337 (1820). — [7]) Ibid. **24**, 169. — [8]) Pogg. Ann. **21**, 23; Ann. Chem. Pharm. **26**, 47 (1838). — [9]) Ibid. **26**, 11 (1838); **29**, 58 (1838). — [10]) Ann. Chem. Pharm. **91**, 155 (1854). — [11]) Compt. rend. **112**, 774 (1891); Ann. Chem. Pharm. **267** 379 (1892); vergl. Hesse, ibid. **266**, 240 (1891).

Lösung mit Kalk oder Natriumhydrat gefällt. Der Niederschlag wird in 75- bis 80 procentigem Weingeist gelöst, mit verdünnter Schwefelsäure neutralisirt und der Alkohol abdestillirt. Das ausgeschiedene Sulfat wird von der Mutterlauge getrennt und wiederholt aus Wasser umkrystallisirt, wobei das Chininsulfat zunächst auskrystallisirt, während die Sulfate der übrigen Chinabasen in Lösung bleiben. Ist die Rinde sehr cinchoninhaltig, so wird der durch Alkali erhaltene Niederschlag mit 85- bis 90 procentigem Alkohol ausgekocht, wobei beim Erkalten das in Alkohol schwerer lösliche Cinchonin zum Theil sich ausscheidet. Erst dann wird mit Schwefelsäure neutralisirt. Für die Trennung kleinerer Mengen Chinin und Cinchonin lässt sich auch die Schwerlöslichkeit des letzteren in Aether benutzen. Aus der Lösung des schwefelsauren Chinins in verdünnter Schwefelsäure fällt Ammoniak amorphes wasserfreies Chinin aus. Ein sehr reines Chinin wird durch Zerlegen des Jodsulfats (Herapathits) (s. unten) mit Schwefelwasserstoff gewonnen [1]).

Das aus saurer Lösung mit Alkalien gefällte Chinin bildet einen weissen, käsigen, amorphen Körper, wandelt sich aber in Gegenwart von Ammoniak unter Aufnahme von Wasser in kleine Krystalle von Chininhydrat, $C_{20}H_{24}N_2O_2 + 3H_2O$, um. Das Hydrat schmilzt bei 57° und verliert das Wasser beim Stehen über Schwefelsäure oder beim Erwärmen auf 120° [2]). Dieses wasserfreie Chinin schmilzt bei 172,8°. Wird die erwärmte Lösung des Chininsalzes mit Natriumcarbonat versetzt, so scheidet sich das wasserfreie Chinin in kleinen Nadeln ab [3]). In Form langer seideglänzender Nadeln wird es erhalten, wenn eine Lösung des Hydrats in verdünntem Alkohol längere Zeit auf 30° gehalten wird. Das krystallisirte wasserfreie Chinin schmilzt bei 174,4 bis 175° [4]). Die Löslichkeit des Chinins in Wasser ist eine geringe. Die wasserfreie Base erfordert zu ihrer Lösung 1960 Thle., das Hydrat 1670 Thle. Wasser von 15° [5]). In heissem Wasser ist die Löslichkeit etwas grösser. Von absolutem Alkohol wird das Chinin erheblich leichter aufgenommen und löst sich auch leicht in Aether und Chloroform [6]). Aus heissem Benzol lässt es sich mit Vortheil umkrystallisiren, weil die Löslichkeit beim Erkalten stark abnimmt. Die Krystalle besitzen die Zusammensetzung $C_{20}H_{24}N_2O_2 + C_6H_6$ [7]). Das Chinin ist optisch activ und zwar linksdrehend. Das specifische Drehungsvermögen ist vom Lösungsmittel, sowie von der Concentration und Temperatur abhängig. Für eine Lösung von p Gramm Chi-

[1]) De Vrij und Alluard, Jahresber. 1864, S. 445. — [2]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. **135**, 325 (1865); **166**, 219 (1873). — [3]) Hesse, Ber. deutsch. chem. Ges. **10**, II, 2153 (1877). — [4]) Derselbe, Ann. Chem. Pharm. **258**, 135 (1890); vergl. Lenz, Zeitschr. anal. Chem. **27**, 549 (1888). — [5]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. **176**, 205, 207 (1875). — [6]) Regnault, Pharm. Journ. Trans. [3] 5, 602; Hesse, Ann. Chem. Pharm. **135**, 327 (1865). — [7]) Oudemans, Jahresber. 1874, S. 867.

nin(hydrat) in 100 g 97 procentigem Alkohol bei 15° ist nach Hesse $[\alpha]_D = 0{,}657\,p - 145{,}2°$, woraus für das Chinin selbst folgt $[\alpha]_D = 0{,}894\,p - 169{,}38°$ [1]). Für die Lösung von 0,7 bis 2,3 g in einem Gemisch aus 1 Vol. Alkohol und 2 Vol. Chloroform bei 17° fand Lenz $[\alpha]_D = -164{,}4°$ [2]). Oudemans hat das Drehungsvermögen des Chinins und seiner Salze in verschiedenen neutralen Lösungsmitteln bei wechselnder Concentration und Temperatur bestimmt [3]). Die Lösungen des Chinins in den meisten Säuren besitzen starke blaue Fluorescenz. Diese wird aber durch Halogenwasserstoffsäuren, sowie durch Hyposulfite und einige andere Körper aufgehoben.

Als empfindliche Reaction auf Chinin dient die smaragdgrüne Färbung, welche entsteht, wenn eine Lösung der Base mit Chlorwasser und dann mit Ammoniak versetzt wird (Thalleiochinreaction [4]). Bei genauem Neutralisiren mit einer Säure geht die Färbung in eine himmelblaue und durch Ueberschuss der Säure in eine violette bis rothe über. Bei sehr kleinen Mengen Chinin wendet man vortheilhaft Bromwasser statt Chlorwasser an [5]). Es lässt sich in dieser Weise noch $^1/_{2000}$ Chinin nachweisen. Werden der mit Chlorwasser versetzten Chininlösung zunächst Blutlaugensalz und dann Ammoniak hinzugefügt, so entsteht eine dunkelrothe Färbung. Weiter lässt sich das Chinin in ungefärbten Lösungen durch die blaue Fluorescenz, die noch bei 0,01 g Chinin im Liter sichtbar ist, erkennen [6]). Die Reinheit des Chinins wird am besten durch Prüfen des Sulfates im polarisirten Lichte erkannt. Eine 5 procentige Lösung von 200 mm Länge dreht —22° [7]).

Zur Prüfung des Chinins auf seine Reinheit dienen auch mehrere andere Methoden, die auf dem verschiedenen Verhalten des Chinins und seiner Nebenalkaloide beruhen (Tetrasulfatprobe, Chromatprobe, Oxalatprobe, Bisulfatprobe, Krystallisationsprobe). Diese sämmtlichen Prüfungsmethoden sind von Lenz eingehend und kritisch untersucht worden [8]).

(113) In Bezug auf das chemische Verhalten des Chinins ist zunächst zu bemerken, dass es ziemlich leicht von Oxydationsmitteln angegriffen wird. Wird Chininsulfat unter Eiskühlung mit Kaliumpermanganat behandelt, so verläuft die Reaction nach der Formel:

$$C_{20}H_{24}N_2O_2 + 2\,O_2 = C_{19}H_{22}N_2O_4 + CH_2O_2.$$

Neben Ameisensäure bildet sich ein schwach basischer Körper, Chitenin [9]). In der Wärme dagegen, beim Kochen des Reactionsgemisches, resultirt Ammoniak, Kohlensäure, Oxalsäure und eine Pyridin-

[1]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. **176**, 205 (1875); **182**, 128 (1876). — [2]) Zeitschr. anal. Chem. **27**, 561 (1888). — [3]) Ann. Chem. Pharm. **182**, 44 (1876). — [4]) Brandes, Arch. Pharm. **13**, 65; Brandes und Leber, Ann. Chem. Pharm. **32**, 270 (1839). — [5]) Flückiger, Zeitschr. anal. Chem. **11**, 318 (1872). — [6]) Derselbe, ibid. 1, 373 (1862). — [7]) Rozsnyay, ibid. **23**, 589 (1884). — [8]) Zeitschr. anal. Chem. **27**, 549 (1888). — [9]) Kerner, Zeitschr. Chem. 1869, S. 593; Skraup, Ber. deutsch. chem. Ges. **12**, I, 1104 (1879).

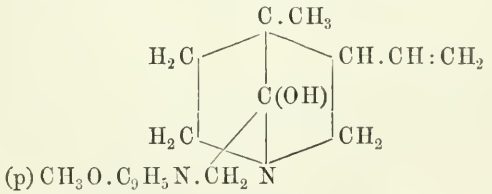
tricarbonsäure, Carbocinchomeronsäure [1]), welche auch bei Einwirkung von Kaliumpermanganat auf freies Chinin entsteht [2]). Salpetersäure liefert beim Kochen die entsprechende Pyridindicarbonsäure, Cinchomeronsäure. Chromsäure wirkt in anderer Weise ein. Hierbei bilden sich nämlich einerseits Chininsäure (Methoxycinchoninsäure), $CH_3O.C_9H_5N(CO_2H)$, anderseits Cincholoiponsäure, $C_5H_{10}N(CO_2H)(CH_2.CO_2H)$ und Merochinen, $C_9H_{15}NO_2$. Intermediär entsteht auch hier Chitenin [3]).

Das Chinin kann zwei und vier Atome Wasserstoff aufnehmen. Durch Zink und Schwefelsäure wird es zu Dihydrochinin, $C_{20}H_{26}N_2O_2$ [4]), und durch Natrium und Alkohol zu Tetrahydrochinin, $C_{20}H_{28}N_2O_2$, reducirt [5]). Auch Chlorwasserstoff und Jodwasserstoff sowie Brom werden von Chinin unter geeigneten Umständen additionell aufgenommen (siehe unten). Beim Erhitzen mit Salzsäure auf 140 bis 150° spaltet sich das Chininhydrochlorid in Methylchlorid und Apochinin, $C_{19}H_{22}N_2O_2$ [6]). Säurechloride erzeugen Monoester, wie Benzoylchinin, $C_{20}H_{23}N_2O_2(C_7H_5O)$.

Eine Umwandlung des Chinins in das isomere Chinicin findet statt, wenn Chinin mit schwefelsäurehaltigem Wasser auf 120 bis 130° oder mit Glycerin auf 180° erhitzt wird. Beim Schmelzen mit Kalihydrat liefert das Alkaloid unter anderen Producten p-Methoxychinolin [7]) und p-Methoxylepidin [8]).

Das Chinin besitzt stark antipyretische Eigenschaften und ist unstreitig der wirksamste Stoff in den medicinisch als fieberstillendes Mittel angewandten Chinarinden. Auf die niedrigsten Organismen wirkt Chinin in auffallend kleinen Mengen toxisch und letal. Auf die Gährungsvorgänge und den Fäulnissprocess übt das Alkaloid eine stark hemmende Wirkung aus.

Die Constitution des Chinins ist ebenso wenig wie die des Cinchonins endgültig festgestellt worden, nimmt man aber die Miller-Rhode'sche Formel (S. 168) für dieses an, so wäre die Structur des Chinins folgendermaassen zu formuliren:



[1]) Hoogewerff und van Dorp, Ber. deutsch chem. Ges. **12**, I, 156 (1879); Ann. Chem. Pharm. **204**, 84 (1880). — [2]) Ramsay und Dobbie, Ber. deutsch. chem. Ges. **11**, 324 (1878); **12**, I, 392 (1879). — [3]) Skraup, ibid. **12**, I, 1104 (1879); Monatsh. Chem. **2**, 592 (1881); **10**, 39 (1889). — [4]) Schützenberger, Ann. Chem. Pharm. **108**, 347 (1858). — [4]) Lippmann und Fleissner, Monatsh. Chem. **16**, 630 (1895). — [6]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. **205**, 323 (1880); Lippmann und Fleissner, Monatsh. Chem. **16**, 35 (1895). — [7]) Wischnegradsky und Butlerow, Ber. deutsch. chem. Ges. **11**, I, 1254 (1878); **12**, II, 2094 (1879). — [8]) Königs, ibid. **23**, II, 2674 (1890).

Das Chinin ist eine starke, in weingeistiger Lösung alkalisch reagirende, zweisäurige Base, die mit Säuren basische und neutrale Salze bildet, welche indessen wegen ihrer Reaction als neutrale und saure bezeichnet werden. Auch zweifach saure Salze sind bekannt. Die Salze, insofern sie löslich sind, krystallisiren meistens gut. Ihre Lösungen schmecken intensiv bitter. Einige der Salze, welche, wie die freie Base, stark antipyretisch wirken, haben dauernd medicinische Anwendung gefunden und sind Gegenstand technischer Darstellung.

Das neutrale (basische) Chininhydrochlorid, $C_{20}H_{24}N_2O_2 . HCl + 2H_2O$ (bisweilen $1^1/_2 H_2O$), welches in der Therapie verwendet wird, kann direct aus Chinin durch Neutralisation oder durch Umsetzung zwischen Chininsulfat und Chlorbaryum (oder in alkoholischer Lösung Chlornatrium) gewonnen werden. Es krystallisirt in langen, zarten, büschelförmig vereinigten Nadeln, die sich bei 10° in 39 Thln. Wasser lösen und in heissem Wasser sehr leicht löslich sind [1]).

Das saure Chininhydrochlorid, $C_{20}H_{24}N_2O_2 . 2HCl$, wird beim Ueberleiten von Salzsäuregas über trockenes Chinin erhalten. Man gewinnt es aber bequemer, wenn man das Chinindisulfat mit Chlorbaryum versetzt, Salzsäure hinzufügt und die Lösung bei gelinder Wärme verdampft. Ein Theil des Salzes scheidet sich in concentrisch gruppirten Nadeln aus [2]). Es hat in der Therapie bei subcutanen Injectionen Anwendung gefunden.

Chinindihydrojodid, $C_{20}H_{24}N_2O_2 . 2HJ + 5H_2O$, wird in schönen Krystallen erhalten, wenn man eine schwach erwärmte saure Chininlösung mit Jodkaliumsolution vermischt [3]). Das neutrale Hydrojodid liefert eine Anzahl Superjodide, wie Chinindijodid, $C_{20}H_{24}N_2O_2 . HJ . J$, und Chininpentajodid, $C_{20}H_{24}N_2O_2 . HJ . J_4$. Sie entstehen, wenn Jodjodkaliumlösung auf Chininsulfatlösung einwirkt. Die erstgenannte Verbindung krystallisirt in bronzefarbenen Blättchen, die letztere in schwarzen Säulen [4]). Jörgensen hat Superjodide dargestellt, die auch Chlor enthalten. Die Verbindung $4 C_{20}H_{24}N_2O_2 . 3HCl . 5HJ . J_4$ entsteht, wenn eine mit Salzsäure und Jodkalium versetzte Lösung längere Zeit sich selbst überlassen wird. Sie krystallisirt in braunen Prismen und ist dem Herapathit und analogen Verbindungen insofern ähnlich, als sie wie diese das Licht polarisirt [5]) (s. S. 7).

Neutrales Chininsulfat, $2 C_{20}H_{24}N_2O_2 . H_2SO_4 + 8H_2O$, das wichtigste unter den Chininsalzen, wird durch Neutralisation der Base mit Schwefelsäure und Umkrystallisiren aus kochendem Wasser gewonnen. Es krystallisirt in seideglänzenden Nadeln oder monoklinen

[1]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. **135**, 328 (1865); **176**, 210 (1874); **267**, 142 (1892). — [2]) Derselbe, ibid **267**, 143 (1892); s. a. Vitali, Chem. Centralbl. 1898, II, 1209. — [3]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. **135**, 328 (1865). — [4]) Bauer, Arch. Pharm [3], **5**, 214, 289 (1874). — [5]) Ber. deutsch. chem. Ges. 2, 462 (1869); Journ. prakt. Chem. [2], **15**, 79 (1877).

Prismen, welche an der Luft leicht verwittern und über Schwefelsäure 6 Mol. Wasser verlieren. Auch beim Umkrystallisiren des Salzes aus heissem Alkohol bildet sich das beständige Hydrat $2\,C_{20}H_{24}N_2O_2 . H_2SO_4 + 2\,H_2O$. In kaltem Wasser ist dieses Chininsulfat schwer löslich [1]). Viel löslicher ist das saure Sulfat, $C_{20}H_{24}N_2O_2 . H_2SO_4$, Chinin bisulfuricum, welches mit 7 Mol. Wasser krystallisirt [2]). Das sogenannte Chinintetrasulfat besitzt die Zusammensetzung $C_{20}H_{24}N_2O_2 . 2\,H_2SO_4 + 7\,H_2O$.

Durch Einwirkung von Jod auf Chininsulfatlösungen bilden sich Jodosulfate, Verbindungen, welche zugleich Superjodide, Hydrojodide und Sulfate des Chinins sind. Die am längsten bekannte Verbindung dieser Art ist der von Herapath im Jahre 1852 beschriebene und nach ihm benannte Herapathit, $4\,C_{20}H_{24}N_2O_2 . 3\,H_2SO_4 . 2\,HJ . J_4$ $(+ 6\,H_2O)$, dessen merkwürdige optische Eigenschaften schon von dem Entdecker beobachtet wurden [3]). Der Herapathit wurde später eingehend von Jörgensen untersucht. Man erhält ihn in fast theoretischer Menge beim Auflösen des neutralen Chininsulfats in der berechneten Menge Schwefelsäure, Erwärmen mit Weingeist bis zum Sieden, Versetzen mit der nöthigen Menge Jodwasserstoff und Jod, und langsames Erkaltenlassen. Er krystallisirt in metallglänzenden Blättchen, die im durchfallenden Lichte blass olivengrün, im reflectirten schön cantharidengrün sind. Sie polarisiren das Licht fünfmal so stark wie der Turmalin, welche Eigenschaft nach Jörgensen von dem in der Verbindung enthaltenen molecularen Jod herrührt (s. S. 7). Mit Wasser zersetzt sich der Herapathit in Chinindisulfat, Chininhydrojodid und jodreichere Jodosulfate. Solche werden auch durch Einwirkung von Jod auf heisse weingeistige Lösungen von neutralem oder saurem Chininsulfat erhalten, z. B. $2\,C_{20}H_{24}N_2O_2 . H_2SO_4 . 2\,HJ . J_3$ und $8\,C_{20}H_{24}N_2O_2 . 6\,H_2SO_4 . 4\,HJ . J_{10}$. Auch andere Säuren als Schwefelsäure, wie Selensäure, Phosphorsäure u. s. w., können derartige „Aciperjodide" bilden. Der Selensäureherapathit, $4\,C_{20}H_{24}N_2O_2 . 3\,H_2SeO_4 . 2\,HJ . J_4$, ist mit dem gewöhnlichen Herapathit isomorph und demselben ganz ähnlich [4]).

Aus einer Auflösung von Chinin in wässeriger Phosphorsäure krystallisirt beim Erkalten das Phosphat, $3\,C_{20}H_{24}N_2O_2 . 2\,H_3PO_4$, bald mit 5 bald mit 12 Mol. Wasser in neutral reagirenden Nadeln aus [5]). Ein anderes Phosphat, von der Zusammensetzung $2\,C_{20}H_{24}N_2O_2 . H_3PO_4 + 8\,H_2O$, wird beim Zersetzen des Chininhydrochlorids mit Natriumphosphat in Form langer Nadeln erhalten [6]). Das Chinin-

[1]) Jobst und Hesse, Ann. Chem. Pharm. **119**, 363 (1861); Hesse, ibid. **176**, 213 (1874); **205**, 218 (1880); Ber. deutsch. chem. Ges. **13**, II, 1519 (1880). — [2]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. **166**, 221 (1873); **176**, 214 (1874). — [3]) Ibid. **84**, 149 (1852); **88**, 206 (1853). — [4]) Jörgensen, Journ. prakt. Chem. [2], **14**, 230 (1876); **15**, 65, 418 (1877). — [5]) Anderson, Ann. Chem. Pharm. **66**, 59 (1848). — [6]) Hesse, ibid. **135**, 332 (1865).

chromat, $C_{20}H_{24}N_2O_2 . H_2CrO_4 + 2H_2O$, fällt als in Wasser sehr schwer löslicher Niederschlag aus, bei Zusatz von Kaliumchromat zur Chininsulfatlösung [1]). Das Chininoxalat, $2C_{20}H_{24}N_2O_2 . C_2H_2O_4 + 6H_2O$, ist gleichfalls in kaltem Wasser sehr schwer löslich [2]), während das Dioxalat, $C_{20}H_{24}N_2O_2 . C_2H_2O_4 + H_2O$, leicht löslich ist [3]). Von den meisten Mineralsäuren und einer grossen Anzahl organischer Säuren sind übrigens Chininsalze dargestellt worden [4]).

Das Chinin und seine Salze verbinden sich additionell mit Phenolen. Werden Chinin und gewöhnliches Phenol in wässeriger oder alkoholischer Lösung gemischt, so scheiden sich zarte, nadelförmige Krystalle von Phenolchinin (carbolsaures Chinin), $C_{20}H_{24}N_2O_2 . C_6H_6O$, aus [5]). Neutrale Lösungen von Chininhydrochlorid und Chininsulfat liefern mit Phenollösung die krystallisirenden Verbindungen: $2C_{20}H_{24}N_2O_2 . 2HCl\ C_6H_6O + 2H_2O$ und $2C_{20}H_{24}N_2O_2 . H_2SO_4 . C_6H_6O + H_2O$. Aus ihnen wird durch verdünnte Säuren und Alkalien Phenol wieder abgeschieden [6]). Aehnliche Producte sind beim Versetzen von Chininsulfatlösungen mit Brenzcatechin [7]), Resorcin [8]), Homobrenzcatechin [7]), Orcin [9]) und anderen erhalten worden. Diese sämmtlichen Verbindungen krystallisiren mit Wasser. Als derartige Körper sind auch die Additionsverbindungen des Chinins mit anderen Chinaalkaloiden anzusehen.

Auch Aldehydverbindungen des Chinins sind bekannt. Wird die Base in Chloroform-Aether gelöst, so entsteht bei Zusatz von Chloral ein krystallinisches Additionsproduct, Chloralchinin, $C_{20}H_{24}N_2O_2 . CCl_3 . CHO$, welches bei 149° schmilzt und in angesäuerten Lösungen die den Chininlösungen eigene Fluorescenz zeigt [10]). Eine entsprechende Verbindung geht m-Nitrobenzaldehyd mit Chinin ein [11]).

Salzsaurer Chininharnstoff, $C_{20}H_{24}N_2O_2 . HCl + CO(NH_2)_2 . HCl + 5H_2O$, eine in Prismen krystallisirende Verbindung, entsteht beim Auflösen äquivalenter Mengen Harnstoff und Chininhydrochlorid in Salzsäure [12]).

Halogenalkylate, Alkyl- und Acylverbindungen des Chinins.

(114) Die ersten Halogenalkyladditionsproducte des Chinins hat Strecker im Jahre 1854 dargestellt und zwar diejenigen mit einem Molecul Methyl- und Aethyljodid [13]). Später zeigte Claus, dass das

---

[1]) André, Jahresber. 1862, S. 375; Hesse, ibid. 1887, S. 2194. — [2]) Regnault, Ann. Chem. Pharm. **26**, 37 (1838). — [3]) Hesse, ibid. **135**, 330 (1865). — [4]) Siehe Husemann u. Hilger, Pflanzenstoffe, S. 1424 u. ff.; Beilstein, Handb., 3. Aufl., III., S. 811. — [5]) Jobst, Pharm. Journ. Trans. [3], **5**, 986 (1875). — [6]) Jobst und Hesse, Ann. Chem. Pharm. **180**, 248 (1875); s. a. Cotton, Bull. soc. chim. [2], **24**, 535 (1875). — [7]) Behal und Choay, ibid [3], **9**, 147 (1893). — [8]) Malin, Ann. Chem. Pharm. **138**, 77 (1866). — [9]) Hlasiwetz u. Barth, ibid. **134**, 290 (1865). — [10]) Mazzara, Gazz. chim. **13**, 269 (1883). — [11]) Ibid. **13**, 368 (1883). — [12]) Drygin, Journ. russ. chem. Ges. **13**, 32 (1881). — [13]) Ann. Chem. Pharm. **91**, 163 (1854).

Alkaloid zwei Alkyljodidmolecule additionell aufnehmen kann[1]), weshalb angenommen werden muss, dass die beiden Stickstoffatome im Chinin tertiär gebunden sind. Das Chininmonojodmethylat reagirt nicht in der Kälte mit Kaliumhydrat, wohl aber das Chinindijodmethylat, welches sich in dieser Hinsicht wie z. B. das Methoxychinolinjodmethylat verhält. Aus diesem Umstande schliesst Grimaux, dass das erste Molecul Methyljodid sich nicht an den Chinolinkern, sondern an den zweiten stickstoffhaltigen Kern des Chininmoleculs anlagert[2]). Die zwei Chininjodmethylate können also durch folgende Formeln ausgedrückt werden:

$$C_9H_5(OCH_3)N.C_{10}H_{16}NO.CH_3J$$

Chininmonojodmethylat

$$C_9H_5(OCH_3)N(CH_3J).C_{10}H_{16}NO.CH_3J$$

Chinindijodmethylat.

Beim Auflösen molecularer Mengen Chinin und Methyljodid in Alkohol oder Aether erhält man nach längerem Stehen Chininjodmethylat, $C_{20}H_{24}N_2O_2.CH_3J + 1$ oder $2H_2O$. Wird die Base dagegen mit 2 Mol. Methyljodid im Einschlussrohre erhitzt, so resultirt Chinindijodmethylat, $C_{20}H_{24}N_2O_2.2CH_3J + 3H_2O$. Die erstgenannte Verbindung krystallisirt in farblosen, glänzenden Nadeln. Die letztere, welche rein gelbe, schöne, glänzende Tafeln bildet[3]), ist auch aus Cupreïn (s. unten) und Methyljodid erhalten worden[4]). Das Monojodmethylat giebt bei Digestion mit Silbersulfat das entsprechende Sulfat, $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2.(CH_3)_2SO_4 + 6H_2O$ und mit Silberoxyd das stark basische Hydrat, $(C_{20}H_{24}N_2O_2.CH_3).OH$. Das Jodid und das Sulfat liefern beim Erhitzen mit Alkalilauge ein dickflüssiges Oel, welches die Zusammensetzung eines Methylchinins, $C_{20}H_{23}N_2(CH_3)O_2$, besitzt[5]), jedoch später von Claus als Methylenchinin, $C_{20}H_{24}N_2(CH_2)O_2$, formulirt wurde[6]). Hesse betrachtet diese Verbindung als ein durch Umlagerung entstandenes Methylchinicin (vgl. S. 168, 172)[7]). Sie vereinigt sich schon in der Kälte mit Methyljodid zu der Verbindung[8]) $C_{20}H_{23}(CH_3)N_2O_2.CH_3J$ und beim Erhitzen hat Claus ein Dijodmethylat (Methylenchinindijodmethylat) erhalten[9]). Das Chininjodmethylat giebt eine Anzahl Superjodide und dem Herapathit entsprechende jodreiche Körper[10]) (s. S. 183).

Aehnlich wie bei Methyljodid gestalten sich die Verhältnisse bei Einwirkung von Aethyljodid auf Chinin. Hier sind jedoch, gerade wie

---

[1]) Claus und Mallmann, Ber. deutsch. chem. Ges. 14, I, 76 (1881) u. a. — [2]) Compt. rend. 115, 117 (1892). — [3]) Claus und Mallmann, loc. cit.; Hesse, Ber. deutsch. chem. Ges. 28, II, 1298 (1895). — [4]) Grimaux und Arnaud, Bull. soc. chim [3], 7, 304 (1892). — [5]) Claus und Mallmann, loc. cit.; Lippmann und Fleissner, Monatsh. Chem. 12, 512 (1891). — [6]) Krause, Dissert. Freiburg 1893. — [7]) Ber. deutsch. chem. Ges. 28, II, 1299 (1895). — [8]) Claus und Mallmann, loc. cit. — [9]) Krause, Dissert. — [10]) Jörgensen, Journ. prakt. Chem. [2], 3, 145 (1871).

bei Cinchonin, zwei Monojodäthylate bekannt, deren Isomerie so zu erklären ist, dass in einem Falle die Addition an dem einen stickstoffhaltigen Kern stattgefunden hat, im anderen Falle an dem zweiten Kerne (s. S. 173). Das α-Chininjodäthylat, $C_{20}H_{24}N_2O_2.C_2H_5J$ (Schmelzp. 211°), entsteht direct aus Chinin und Aethyljodid [1]), während die β-Verbindung, $C_{20}H_{24}N_2O_2C_2H_5J + 3H_2O$ (Schmelzp. 93°), aus Chininhydrojodid beim Erhitzen mit Aethyljodid und Zersetzen des Chininjodäthylathydrojodids mit Ammoniak erhalten wird. Mit Aethyljodid weiter erhitzt, liefert es Chinindijodäthylat [2]), $C_{20}H_{24}N_2O_2.2C_2H_5J$, welches auch direct aus Chinin und Aethyljodid entsteht [3]). Wie die Isomerie der zwei Monojodäthylate voraussehen lässt, sind auch zwei Chininmethyläthyljodide, $C_{20}H_{24}N_2O_2.CH_3J.C_2H_5J$, darstellbar [4]), die als Jodäthylchininmethyljodid, $C_9H_5(OCH_3)N(C_2H_5J).C_{10}H_{16}NO.CH_3J$, und Jodmethylchininäthyljodid, $C_9H_5(OCH_3)N(CH_3J).C_{10}H_{16}NO.C_2H_5J$, unterschieden werden. Auch Chininmonobromäthylat, $C_{20}H_{24}N_2O_2.C_2H_5Br + 2H_2O$ und Chinindibromäthylat, $C_{20}H_{24}N_2O_2.2C_2H_5Br + 2H_2O$, wurden dargestellt [5]).

Aethylenbromid addirt sich zu Chinin beim Kochen in ätherischer Lösung zu Dichininbromäthylenat, $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2C_2H_4Br_2$, welches von Kalilauge in eine bei 145° schmelzende Base übergeführt wird, die Claus als Dichinindimethin, $C_{20}H_{24}N_2O_2(CH.CH)C_{20}H_{24}N_2O_2$, betrachtet [6]).

Beim Kochen von Chinin in alkoholischer Lösung mit Benzylchlorid entstehen amorphe Additionsproducte, ein Monobenzyl- und ein Dibenzylderivat, die als Platinchloriddoppelsalze aus wässeriger Lösung ausgeschieden werden können [7]).

Als Tolylchinine, $C_{20}H_{23}(C_7H_7)N_2O_2$, werden Verbindungen bezeichnet, welche beim Kochen von Chininhydrochlorid mit o- und p-Toluidin resultiren. Die betreffenden Verbindungen entstehen in zwei Modificationen, die eine ölig, die andere fest [8]).

Mit Säurechloriden und Anhydriden erhitzt, bildet Chinin Monoacylproducte, indem Hydroxylwasserstoff gegen Säureradicale ersetzt wird. Das Acetylchinin, $C_{20}H_{23}N_2O(O.C_2H_3O)$, aus Essigsäureanhydrid und Chinin, krystallisirt aus ätherischer Lösung in glänzenden Prismen vom Schmelzp. 108° und zeigt die Thalleiochinreaction [9]). Propionylchinin, $C_{20}H_{23}N_2O(O.C_3H_5O)$, schmilzt bei 129° [10]). Das Benzoylchinin, $C_{20}H_{23}N_2O(O.O_7H_5O)$, aus Chinin und Benzoyl-

---

[1]) Strecker, Ann. Chem. Pharm. **91**, 163 (1854). — [2]) Skraup und K. v. Norwall, Monatsh. Chem. **15**, 47 (1894). — [3]) Skraup, ibid. **2**, 610 (1881). — [4]) Claus und Mallmann, Ber. deutsch. chem. Ges. **14**, I, 78 (1881). — [5]) Krause, Dissert., Freiburg 1893. — [6]) Bechers, Dissert., Freiburg 1897. — [7]) Mazzara und Popetto, Gazz. chim. **13**, 530 (1883). — [8]) Claus und Bottler, Ber. deutsch. chem. Ges. **14**, I, 80 (1881). — [9]) Beckett u. Wrigth, Jahresber. 1876, S. 813; Hesse, Ann. Chem. Pharm. **205**, 317 1880). — [10]) Hesse, ibid. **205**, 358 (1880).

chlorid, bildet monokline Prismen, welche sich bei 139° verflüssigen [1]) Alle diese Ester bilden Salze mit Säuren.

Wirkt Phosgengas in gasförmiger Gestalt oder in Benzollösung auf trockenes Chinin ein, so bildet sich unmittelbar der Chlorkohlensäureäther des Chinins, $Cl.CO.O.C_{20}H_{23}N_2O$. Dieser Euchinin genannte Körper krystallisirt in Nadeln vom Schmelzpunkt 187 bis 188° und ist im Gegensatz zum Chinin vollkommen frei von bitterem Geschmack [2]).

Substitutionsderivate des Chinins.

(115) Wird Chinin in ein abgekühltes Gemisch von gleichem Volumen concentrirter Schwefelsäure und Salpetersäure eingetragen, so findet Nitrirung statt. Das mit Wasser und Ammoniak ausgefällte Dinitrochinin, $C_{20}H_{22}(NO_2)_2N_2O_2$, ist amorph und bildet amorphe und unbeständige Salze [3]).

Auch Schwefelsäure wirkt substituirend ein. Chinintetrasulfat erzeugt beim Befeuchten mit Essigsäureanhydrid Chininsulfonsäuresulfat:

$$C_{20}H_{24}N_2O_2 . 2H_2SO_4 = C_{20}H_{23}(SO_3H)N_2O_2 . H_2SO_4 + H_2O,$$

welches in heissem Wasser gelöst und mit Ammoniak neutralisirt die Chininsulfonsäure, $C_{20}H_{23}N_2O_2(SO_3H) + H_2O$, liefert, eine in Wasser schwer lösliche krystallinische Verbindung. Wird Chinin in rauchender Schwefelsäure gelöst, so entsteht unter gleichzeitiger Isomerisirung Isochininsulfonsäure, $C_{20}H_{23}N_2O_2(SO_3H)$, welche in Wasser leicht löslich ist. Die Lösung zeigt blaue Fluorescenz [4]).

Additionsderivate des Chinins.

(116) Eine hydrirte Base von der Zusammensetzung eines Dihydrochinins erhielt Schützenberger bei Einwirkung von Zink und Salzsäure auf Chinin und zwar in Form eines grünlichen Harzes [5]). Dieselbe Zusammensetzung besitzt auch das in der Chinarinde vorkommende Hydrochinin (s. weiter unten).

Tetrahydrochinin, $C_{20}H_{28}N_2O_2$, erhielten Lippmann und Fleissner durch anhaltende Hydrirung des Alkaloids mit Natrium und Alkohol in der Wärme [6]). Wie in anderen ähnlichen Fällen lässt sich auch hier Amylalkohol mit Vortheil anwenden [7]). Die rohe Hydrobase wird in Aether aufgenommen, in Hydrochlorid übergeführt und wieder

---

[1]) Schützenberger, Ann. Chem. Pharm. **108**, 352 (1858); Wunsch, Ann. chim. phys. [7], **7**, 127 (1896). — [2]) Chininfabrik Zimmer et Cie., D. R.-P. Nr. 90848; Chem. Centralbl. 1897, I, 838. — [3]) Rennie, Journ. chem. Soc. **39**, 470 (1881). — [4]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. **267**, 138 (1892). — [5]) Ibid. **108**, 347 (1858). — [6]) Monatsh. Chem. **16**, 630 (1895). — [7]) Konek v. Norwall, Ber. deutsch. chem. Ges. **29**, I, 803 (1896).

mit Ammoniak ausgeschieden. Das Tetrahydrochinin ist ein Oel, das amorph erstarrt. Sein Hydrochlorid ist auch amorph. Es besitzt einen schwach chinolinartigen Geruch und fluorescirt in verdünnter saurer Lösung blau. Mit Chlorwasser und Ammoniak giebt es die Chininreaction. Eisenchlorid erzeugt eine intensiv grüne Färbung, welche selbst Spuren des Hydrokörpers erkennen lässt. Beim Erhitzen mit Salzsäure auf 150° wird das Tetrahydrochinin, analog dem Chinin, in Methylchlorid und Apotetrahydrochinin gespalten [1]). Salpetrige Säure führt die Base in Tetrahydrochininnitrosonitrit, $C_{20}H_{27}N_2O_2(NO).HNO_2$, über, aus welchem die Nitrosobase, als röthliches Oel, welches die Liebermann'sche Reaction zeigt, durch Alkalien abgeschieden wird [2]).

Chinin erweist sich als ungesättigte Verbindung nicht nur durch die Fähigkeit, Wasserstoff zu addiren, auch Halogenwasserstoffsäuren und Brom werden von der Base additionell aufgenommen. Während das Chinin beim Erhitzen mit Salzsäure auf höhere Temperatur eine Spaltung in Methylchlorid und Apochinin erleidet, findet Addition statt, wenn salzsaures Chinin mit höchst concentrirter Salzsäure längere Zeit bei Kellertemperatur stehen gelassen wird. Die durch Uebersättigen mit Soda ausgeschiedene und in Aether aufgenommene Base ist Hydrochlorchinin, $C_{20}H_{25}ClN_2O_2$, welches krystallinisch und in Wasser schwer löslich ist und bei 186 bis 187° schmilzt. Durch alkoholisches Kali wird Chinin regenerirt. Rascher als Chlorwasserstoff wird Bromwasserstoff von Chinin addirt. Das Hydrobromchinin, $C_{20}H_{25}BrN_2O_2$, bildet ein schön krystallisirtes, bromwasserstoffsaures Salz, $C_{20}H_{25}BrN_2O_2 . 2HBr$ [3]).

Hydrojodchinin, $C_{20}H_{25}JN_2O_2$, wird noch leichter als die vorgenannten Additionsproducte gebildet. Man erhält das Hydrojodid dieser Base, $C_{20}H_{25}JN_2O_2 . 2HJ$, beim Erwärmen von Chinin mit Jodwasserstoffsäure vom spec. Gew. 1,7 auf dem Wasserbade. Aus dem ausgeschiedenen gelben, krystallinischen Salze macht Ammoniak die Base frei. Die aus Aether in Krystallen erhaltene Base schmilzt bei 155 bis 160°. Ihre Lösung in verdünnter Schwefelsäure fluorescirt blau [4]). Von dem Hydrochlor- und Hydrobromchinin unterscheidet sich das Hydrojodchinin durch sein Verhalten zu alkoholischem Kali. Hierbei wird zwar etwas Chinin zurückgebildet, daneben entsteht aber eine isomere, auch mit Chinicin nicht identische Base, Isochinin [5]) (Pseudochinin), sowie eine kohlenstoffärmere Base, Nichin, $C_{19}H_{24}N_2O_2$, indem Formaldehyd gleichzeitig auszutreten scheint [Skraup [6])].

---

[1]) Monatsh. Chem. **16**, 630 (1895). — [2]) Konek v. Norwall, Ber. deutsch. chem. Ges. **29**, I, 803 (1896). — [3]) Comstock und Königs, ibid. **20**, II, 2517 (1887). — [4]) Lippmann und Fleissner, Monatsh. Chem. **12**, 328 (1891); Schubert und Skraup, ibid. **12**, 679 (1891). — [5]) Lippmann und Fleissner, loc. cit. — [6]) Monatsh. Chem. **14**, 431 (1893).

Chinindibromid, $C_{20}H_{24}Br_2N_2O_2$, wird erhalten durch Zufügen von Brom zu einer Lösung von salzsaurem Chinin in Chloroform, dem etwas Alkohol zugesetzt ist. Zur Reinigung wird es in das schön krystallisirende Nitrat übergeführt und dieses in der Kälte mit Ammoniak zersetzt, wobei die Base als weisser Niederschlag erhalten wird. Aus Benzol krystallisirt sie mit einem Molecule Krystallbenzol. Beim Kochen mit alkoholischem Kali verschmiert sich das Dibromid. Bildung von Dehydrochinin, $C_{20}H_{22}N_2O_2$, konnte nicht nachgewiesen werden [1]).

Wird Chinin in Eisessiglösung mit 50 procentiger Bromwasserstofflösung versetzt und unter Erwärmen auf 60° die berechnete Menge Brom zugefügt, so resultirt das Hydrobromid des Chinindibromidsuperbromids, $C_{20}H_{24}Br_2N_2O_2 . 2\,HBr . Br_2$, welches also Brom in drei verschiedenen Verbindungsformen enthält. Die Substanz bildet ein grosskrystallinisches, orangerothes Pulver, welches von schwefliger Säure in Chinindibromid verwandelt wird. Ein ähnliches Superbromid liefert auch Cinchonindibromid. Das Sulfat des Chinindibromids giebt unter ähnlichen Umständen wie Chininsulfat ein Superjodid: Dibromherapathit, $4\,C_{20}H_{24}Br_2N_2O_2 . 3\,H_2SO_4 . 2\,HJ . J_4$, welcher dem gewöhnlichen Herapathit sehr ähnlich ist [2]).

Apochinin.

(117) Apochinin, $C_{19}H_{22}N_2O_2$, wurde 1880 von Hesse entdeckt und seine Beziehungen zu Chinin klargelegt. Es entsteht aus diesem durch Einwirkung verdünnter Salzsäure bei 140 bis 150° unter Abspaltung von Chlormethyl [3]):

$$CH_3O . C_{19}H_{21}N_2O + HCl = CH_3Cl + HO . C_{19}H_{21}N_2O$$

und erscheint also als das dem Chinin entsprechende Phenol. Zu bemerken ist aber, dass auch das Cupreïn, welches mit dem Apochinin isomer ist, sich in dieses bei Erhitzen mit Salzsäure umlagert. Schon aus diesem Umstande geht hervor, dass das Apochinin nicht direct aus Chinin, sondern aus einem durch Umlagerung entstandenen Isomeren gebildet wird. Auch auf verschiedene andere Chinabasen wirkt Salzsäure unter angeführten Umständen umlagernd ein [4]). Das nach Hesse's Angaben dargestellte Apochinin ist nicht rein, sondern enthält auch Hydrochlorapochinin und ein Isomeres des Chinins. Die reine Base erhielten Lippmann und Fleissner aus dem Hydrojodapochinin (siehe unten) durch Behandlung mit Soda und Silbernitrat. Aus Aether krystallisirt das Apochinin in Nadeln, die bei 160° zusammensintern und bei 210° schmelzen [5]). In heissem Wasser ist es

[1]) Comstock und Königs, Ber. deutsch. chem. Ges. 25, I, 1550 (1892). — [2]) Christensen, Mem. Acad. sciences de Danemark [6] IX, Nr. 5 (1900). — [3]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. 205, 323 (1880); Lippmann und Fleissner, Monatsh. Chem. 16, 35 (1895). — [4]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. 230, 65 (1885). — [5]) Monatsh. Chem. 16, 38 (1895); vergl. Hesse, Ber. deutsch. chem. Ges. 28, II, 1301 (1895).

reichlich, in kaltem weniger leicht löslich. Ammoniak und Natronlauge lösen es frisch gefällt ziemlich gut. Die schwefelsaure Lösung zeigt keine Fluorescenz, auch giebt das Apochinin nicht die Chininreaction. Die wässerigen und alkoholischen Lösungen sind stark linksdrehend. Die Salze der Base sind meist amorph (Hesse).

Der Aethyläther des Apochinins, $C_2H_5O.C_{19}H_{21}N_2O$, mit Natriumäthylat und Chloräthyl gewonnen, schmilzt bei 182° und ist nicht mit dem aus Cupreïn durch Aethylirung gewonnenen Chinäthylin (siehe unten) identisch [1]). Bei Acetylirung mit Essigsäureanhydrid liefert das Apochinin ein Diacetylproduct, $C_{19}H_{20}N_2(OC_2H_3O)_2$, dessen Lösungen bemerkenswerther Weise blau fluoresciren und auch die Thalleiochinreaction zeigen. Durch Kalilösung wird Apochinin wiedergebildet [2]).

Hydrochlorapochinin, $C_{19}H_{23}ClN_2O_2$, ist das Product beim Erhitzen von Chinin oder Apochinin mit bei — 17° gesättigter Salzsäure. Das Hydrochlorid der Base, welches zunächst entsteht, wird mit Ammoniak zerlegt. Der erhaltene Niederschlag von Hydrochlorapochinin ist flockig und schmilzt bei 160° [3]). In ähnlicher Weise wurden auch Hydrobromapochinin [4]), $C_{19}H_{23}BrN_2O_2$, und Hydrojodapochinin, $C_{19}H_{23}JN_2O_2$, dargestellt. Aus dem letzteren soll beim längeren Kochen mit Kalilauge eine mit dem Apochinin isomere Base, Isoapochinin, entstehen [5]).

Dehydro- und Desoxyderivate des Cinchonins und Chinins.

(118) Aus der mit dem Chinolinreste verbundenen Gruppe $C_{10}H_{15}(OH)N$ im Cinchonin und Chinin lässt sich Wasserstoff, bezw. Sauerstoff, oder Wasserstoff und Sauerstoff eliminiren, wobei eine Reihe von Verbindungen entstehen, welche noch die unveränderte Kohlenstoffverkettung dieser Alkaloide enthalten, aber leichter als diese hydrolytisch gespalten werden können. Das Studium dieser Körper ist fast ausschliesslich von Königs durchgeführt worden und hat wesentlich unsere Kenntnisse über den inneren Bau der Chinabasen bereichert.

Die Cinchonindibromide (S. 178) verlieren beim Erwärmen mit alkoholischer Kalilauge zwei Molecule Bromwasserstoff, wobei Dehydrocinchonin, $C_{19}H_{19}(OH)N$, entsteht:

$$C_9H_6N.C_{10}H_{15}Br_2(OH)N = C_9H_6N.C_{10}H_{13}(OH)N + 2HBr.$$

Es krystallisirt in Nadeln, deren Schmelzpunkt bei 202 bis 203° liegt und löst sich leicht in Alkohol, ziemlich leicht in Aether, kaum

---

[1]) Monatsh. Chem. **16**, 43 (1895). — [2]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. **205**, 336 (1880). — [3]) Zorn, Journ. prakt. Chem. [2] **8**, 284 (1873); Hesse, Ann. Chem. Pharm. **205**, 341 (1880). — [4]) Julius, Monatsh. Chem. **6**, 751 (1885). — [5]) Lippmann und Fleissner, ibid. **12**, 330 (1891).

in Wasser [1]). Beim längeren Stehen mit gesättigter Bromwasserstoffsäure nimmt es ein Molecul desselben auf. Das aus ihrem Hydrobromid frei gemachte Hydrobromdehydrocinchonin, $C_{19}H_{21}BrN_2O$ (Bromcinchonin), schmilzt bei ungefähr 235° [2]). In Chloroformlösung addirt salzsaures Dehydrocinchonin zwei Atome Brom. Das Dibromid, $C_{19}H_{20}Br_2N_2O$, krystallisirt aus Alkohol in kleinen Prismen, die sich bei 172 bis 173° verflüssigen [3]). Unter Vermittelung des durch Einwirkung von Phosphorpentachlorid erhaltenen Dehydrocinchoninchlorids, $C_{19}H_{19}ClN_2$, lässt sich das Dehydrocinchonin in Dehydrocinchen (siehe unten) überführen [4]).

Das entsprechende Chininderivat, Dehydrochinin, ist nicht aus Chinindibromid erhalten worden [5]).

Die Hydroxylgruppe in der zweiten Hälfte des Cinchonin- und Chininmoleculs wird bei Einwirkung von Phosphorpentachlorid durch Chlor ersetzt. Aus den so erhaltenen Chloriden lässt sich einerseits durch reducirende Mittel Desoxycinchonin und Desoxychinin, andererseits durch Kalilauge Cinchen und Chinen gewinnen:

$C_9H_6N \cdot C_{10}H_{15}ClN$
Cinchoninchlorid

$C_9H_6N \cdot C_{10}H_{16}N$ Desoxycinchonin — $C_9H_6N \cdot C_{10}H_{14}N$ Cinchen

$CH_3O \cdot C_9H_5N \cdot C_{10}H_{15}ClN$
Chininchlorid

$CH_3O \cdot C_9H_5N \cdot C_{10}H_{16}N$ Desoxychinin — $CH_3O \cdot C_9H_5N \cdot C_{10}H_{14}N$ Chinen.

Cinchoninchlorid, $C_{19}H_{21}ClN_2 = C_9H_6N \cdot C_{10}H_{15}ClN$, gewinnt man am besten durch Erwärmen einer trockenen salzsauren Chloroformlösung des Cinchoninhydrochlorids mit Phosphorpentachlorid. Die Reactionsmasse wird mit Wasser zersetzt und aus der wässerigen Lösung das Chlorid mit Ammoniak gefällt. Aus verdünntem Alkohol und Aether krystallisirt es in breiten Nadeln, welche gegen 52° schmelzen. Durch siedende Kalilauge wird Chlorwasserstoff abgespalten, wobei Cinchen, $C_{19}H_{20}N_2$, entsteht. Wie Cinchonin verbindet sich das Chlorid mit Bromwasserstoff zu Hydrobromcinchoninchlorid, $C_{19}H_{22}BrN_2Cl$, welches durch Erhitzen mit Jodwasserstoff in Octohydrocinchen, $C_{19}H_{28}N_2$, übergeht [6]). Das entsprechende Jodwasserstoffadditionsproduct spaltet beim Kochen mit Phosphorsäure Formaldehyd ab, wobei

---

[1]) Comstock und Königs, Ber. deutsch. chem. Ges. **19**, II, 2856 (1886). — [2]) Ibid. **20**, II, 2524 (1887). — [3]) Ibid. **25**, I, 1544 (1892). — [4]) Ibid. **19**, II, 2857 (1886). — [5]) Ibid. **25**, I, 1550 (1892); vergl. Christensen, Mem. Acad. sciences de Danemark [6] IX, Nr. 5 (1900). — [6]) Königs, Ber. deutsch. chem. Ges. **13**, I, 286 (1880); **14**, I, 103 (1881); Comstock und Königs, ibid. **17**, II, 1985 (1884); **25**, I, 1544 (1892).

wohl eine um ein Kohlenstoffatom ärmere Base entsteht, die jedoch nicht isolirt werden konnte [1]) (vergl. unten bei Nichin).

Chininchlorid, $C_{20}H_{23}ClN_2O = CH_3O.C_9H_5N.C_{10}H_{15}ClN$, entsteht in ganz ähnlicher Weise, also durch Behandlung von salzsaurem Chinin in Chloroformlösung mit Phosphorpentachlorid. Die nach Zusatz von Wasser mit Ammoniak ausgeschiedene Base wird in Benzol gelöst und mit Aether versetzt, wobei sie in Gestalt prächtiger, bei 151° schmelzender Krystalle erhalten wird. Die Lösung des Chininchlorids in verdünnter Schwefelsäure fluorescirt nicht [2]).

Desoxycinchonin, $C_{19}H_{22}N_2$. Wird das Cinchoninchlorid in schwefelsaurer Lösung mit Eisenfeile bei gewöhnlicher Temperatur stehen gelassen, so findet Ersetzung des Chlors durch Wasserstoff statt und man erhält das Desoxycinchonin neben etwas Cinchen, welches letztere als Tartrat abgeschieden werden kann. Das in gewöhnlichen organischen Solventien leicht lösliche Desoxycinchonin krystallisirt schön und schmilzt bei 90 bis 92°. Mit dem unten erwähnten Cinchen verglichen, zeigt es eine viel grössere Beständigkeit. Von Bromwasserstoff wird es nicht, wie dieses, gespalten. Beim Erhitzen mit Phosphorsäure findet zwar Lepidinbildung statt, jedoch bei weitem nicht so reichlich wie beim Cinchen. Das Desoxycinchonin besitzt die Zusammensetzung eines Dihydrocinchens, ist aber von dem aus Cinchotin (Dihydrocinchonin) erhaltenen Dihydrocinchen völlig verschieden [3]). Im Gegensatz zu Cinchonin condensirt sich die hydroxylfreie Desoxybase mit Formaldehyd, weshalb Königs in den ersteren die Gruppe $C_9H_6N.CH(OH).C$, in der letzteren die Gruppe $C_9H_6N.CH_2.C$ annimmt [4]).

In methylalkoholischer Lösung verbindet sich das Desoxycinchonin bei gewöhnlicher Temperatur mit Methyljodid zu einem Jodmethylat, $C_{19}H_{22}N_2, CH_3J$, das in dicken Tafeln krystallisirt und in verdünnter Lösung von Natronlauge derart zersetzt wird, dass Methyldesoxycinchonin, $C_{19}H_{21}N_2(CH_3)$, entsteht, welches bei 64° schmilzt und in verdünnter schwefelsaurer Lösung blau fluorescirt. Dieselbe methylirte Base bildet sich in ähnlicher Weise aus Desoxycinchonidin [5]).

Durch Reduction mit Eisenfeile und verdünnter Schwefelsäure wird das Chininchlorid in gleicher Weise in Desoxychinin, $C_{20}H_{24}N_2O = CH_3O.C_9H_5N.C_{10}H_{16}N$, verwandelt, welches aus Aether oder verdünntem Weingeist in feinen Nädelchen mit $2^1/_2$ Mol. Wasser krystallisirt. Die Base schmilzt bei 52° und wird von Wasser kaum, von den gewöhnlichen organischen Lösungsmitteln leicht aufgenommen. Die Lösungen fluoresciren ähnlich wie Chininlösungen, drehen die Polarisationsebene nach links und zeigen die Thalleiochinreaction. Die

---

[1]) Königs und Höppner, Ber. deutsch. chem. Ges. 31, II, 2358 (1898). — [2]) Ibid. 17, II, 1988 (1884). — [3]) Königs, ibid. 28, III, 3145 (1895). — [4]) Ibid. 32, III, 3601 (1899). — [5]) Königs und Höppner, ibid. 31, 2355 (1898).

Salze krystallisiren schwer [1]). Die Desoxybasen wirken etwa zehnmal so stark giftig wie die zugehörigen Muttersubstanzen [2]).

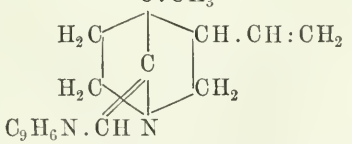
Cinchen, $C_{19}H_{20}N_2 = C_9H_6N.C_{10}H_{14}N$. Durch längeres Kochen mit alkoholischem Kali spaltet das Cinchoninchlorid Chlorwasserstoff ab, unter Bildung einer chlorfreien Base, die Königs als Cinchen bezeichnete, weil sie aus Cinchonin ähnlich entsteht wie Camphen aus Borneol. Eine directe Gewinnung des Cinchens aus Cinchonin durch Wasserabspaltung ist nicht geglückt [3]), es kann aber zu seiner Darstellung das rohe Cinchoninchlorid angewandt werden [4]). Das aus Cinchonidinchlorid in ähnlicher Weise erhaltene Cinchoniden hat sich vollkommen identisch mit dem Cinchen erwiesen [5]), woraus die nahen Beziehungen zwischen Cinchonin und Cinchonidin hervorgehen. Es krystallisirt aus Ligroin in schönen, dünnen Tafeln, die bei 123 bis 125° schmelzen. Durch Kochen mit Bromwasserstoffsäure erleidet das Cinchen eine eigenthümliche Spaltung, nämlich in Apocinchen und Ammoniak [6]) (s. weiter unten):

$$C_9H_6N.C_{10}H_{14}N + H_2O = C_9H_6N.C_{10}H_{13}O + NH_3.$$

In ganz anderer Weise verläuft die Spaltung beim Erhitzen mit verdünnter Essigsäure auf 190 bis 200° oder mit 25 procentiger Phosphorsäure auf 170 bis 180°, indem hierbei, unter Loslösung der zwei stickstoffhaltigen Kerne von einander, Lepidin (p-Methylchinolin) und ein hydrirtes Pyridinderivat, Merochinen, entstehen [7]):

$$\underset{\text{Cinchen}}{C_9H_6N.C_{10}H_{14}N} + 2H_2O = \underset{\text{Lepidin}}{C_9H_6(CH_3)N} + \underset{\text{Merochinen}}{C_9H_{15}NO_2}.$$

Das Cinchonin selbst erleidet eine solche Spaltung nicht. Das Benzylidenlepidin, $(C_9H_6N)CH:CH.C_6H_5$, aber zerfällt mit Essigsäure erhitzt in Lepidin und Benzaldehyd, was also darauf hinweist, dass im Cinchen die dem Chinolinrest zunächst befindlichen Kohlenstoffatome unter einander doppelt gebunden sind: $C_9H_6N.CH:CH$ [8]). Geht man von der Miller-Rohdes'schen Formel für Cinchonin aus (s. S. 168), so käme dem Cinchen folgende Constitution zu:



Mit Methyljodid verbindet sich das Cinchen leicht zu Cinchen-

[1]) Königs, Ber. deutsch. chem. Ges. **29**, I, 372 (1896). — [2]) Königs und Höppner, ibid. **31**, II, 2358 (1898). — [3]) Ibid. **14**, II, 1854 (1881). — [4]) Comstock und Königs, ibid. **17**, II, 1985 (1884). — [5]) Ibid. **18**, I, 1220 (1885). — [6]) Ibid. **14**, 1885 (1881); **27**, 900 (1894). — [7]) Königs, ibid. **23**, II, 2677 (1890); **27**, I, 900 (1894). — [8]) Ibid. **23**, II, 2678 (1890).

jodmethylat, $C_{19}H_{20}N_2.CH_3J$, das schön krystallisirt, farblos ist und von Alkalien leicht zersetzt wird [1]).

Cinchen nimmt, am besten in Chloroformlösung, zwei Atome Brom auf, wobei ein Gemisch aus zwei Cinchenbromiden, $C_{19}H_{20}Br_2N_2$, entsteht, dessen Hydrobromide verschiedene Löslichkeit zeigen. Zuerst scheidet sich das Salz des α-Cinchenbromids aus, während das der β-Verbindung in der Mutterlauge bleibt. Durch Natronlauge werden die Basen aus den Salzen frei gemacht. Das α-Dibromid schmilzt bei 113°, das β-Dibromid bei 133 bis 134°. Die beiden Verbindungen krystallisiren auch ganz verschieden. Von alkoholischem Kali werden sie in dasselbe Dehydrocinchen, $C_{19}H_{18}N_2$, übergeführt [2]).

Wird Chinen in Bromwasserstoffsäure gelöst und die Lösung mit gasförmigem Bromwasserstoff bei — 17° gesättigt, so krystallisirt nach Zusatz von Wasser das Hydrobromid des Hydrobromoxycinchens, $C_{19}H_{21}BrN_2O$, aus. Bei Zusatz von Ammoniumcarbonat wird die freie Base abgeschieden. Die aus Weingeist umkrystallisirte Verbindung schmilzt unscharf bei 180 bis 190°. Beim Kochen mit alkoholischem Kali entsteht Oxycinchen, $C_{19}H_{20}N_2O = HO.C_9H_5N.C_{10}H_{14}N$, ein amorpher Körper, der zwischen 100 bis 110° schmilzt. Sein salzsaures Salz krystallisirt aus absolutem Alkohol. Wie das Chinen, $CH_3O.C_9H_5N.C_{10}H_{14}N$ (siehe unten), giebt auch Oxycinchen beim Kochen mit concentrirter Bromwasserstoffsäure Apochinen (siehe unten), indem Ammoniak abgespalten wird, entsprechend der Bildung des Apocinchens aus Cinchen (siehe S. 193, 196). Eine völlig verschiedene Spaltung erleidet das Oxycinchen beim Erhitzen mit Chlorzinkammoniak, indem hierbei p-Aminolepidin, $NH_2.C_9H_5N(CH_3)$, entsteht, eine Reaction, die der Lepidinbildung aus Cinchen (siehe S. 193) völlig analog ist [3]).

Durch Erwärmen von Cinchen mit concentrirter Schwefelsäure auf dem Wasserbade und Eingiessen des Reactionsgemisches in Eiswasser erhält man ein Sulfocinchen, $C_{19}H_{20}N_2SO_3$, welches aus heissem Alkohol in farblosen Prismen krystallisirt, die sich am Licht bald gelb und beim Erhitzen intensiv roth färben. In Wasser und Alkalien ist es unlöslich, in verdünnten Säuren leicht löslich. Wird das Sulfocinchen mit verdünnter Schwefelsäure im Wasserbade erwärmt, so ist dasselbe vollständig löslich in Alkalien. Auch beim mehrstündigen Kochen mit Alkohol findet dieselbe Umwandlung statt. Die entstandene sogenannte Cinchensulfosäure, $C_{19}H_{20}N_2SO_3$, scheidet sich beim Einengen der alkalischen Lösung als gelbes Krystallmehl aus und löst sich in Wasser mit gelber Farbe und schwach saurer Reaction. Durch Chromsäure wird das Sulfocinchen zu Cinchonin-

---

[1]) Königs und Comstock, Ber. deutsch. chem. Ges. 18, I, 1221 (1885). — [2]) Ibid. 19, II, 2858 (1886); 20, II, 2512 (1887). — [3]) Königs, ibid. 23, II, 2669 (1890).

säure und eine nicht näher untersuchte Sulfosäure oxydirt und durch Erhitzen mit Phosphorsäurelösung findet Spaltung in Lepidin und eine Sulfosäure statt. Der Sulforest hat sich wahrscheinlich an die Vinylgruppe angelagert, denn das Dihydrocinchen (siehe unten) ist gegen Schwefelsäure sehr resistent [1]).

Dehydrocinchen, $C_{19}H_{18}N_2 = C_9H_6N.C_{10}H_{12}N$, ist, wie schon erwähnt wurde, das Product bei der Einwirkung alkoholischer Kalilauge auf die Cinchenbromide:

$$C_9H_6N.C_{10}H_{14}Br_2N = C_9H_6N.C_{10}H_{12}N + 2HBr.$$

Es wird vermittelst seines schwer löslichen Tartrats gereinigt. Aus verdünntem Alkohol krystallisirt die Base in langen Nadeln, welche wenig scharf gegen 60° schmelzen [2]). Das spectrometrische Verhalten des Dehydrocinchens, verglichen mit dem des Cinchens, deutet auf das Vorhandensein einer Acetylenbindung im erstgenannten [3]).

Chinen, $C_{20}H_{22}N_2O = CH_3O.C_9H_5N.C_{10}H_{14}N$, entspricht in Bezug auf Bildung und Verhalten vollkommen dem Cinchen. Es entsteht aus Chininchlorid [4]) und auch aus Chinidinchlorid (Conchininchlorid) beim Kochen mit alkoholischem Kali. Das Conchinen hat sich nämlich chemisch und krystallographisch identisch mit dem Chinen erwiesen [5]). Das durch Salzsäure und Chlorzink gefällte und durch Natronlauge frei gemachte Cinchen krystallisirt aus Ligroin in schönen, rhombischen Krystallen vom Schmelzpunkt 81 bis 82°, welche zwei Molecule Wasser enthalten. Es giebt ein leicht lösliches Sulfat, dessen Lösung eine deutliche Fluorescenz zeigt, die mehr grünlich ist als die des Chinins. Mit Chlorwasser und Ammoniak tritt Grünfärbung auf, jedoch ist diese weniger intensiv als bei Chinin. Wird das Chinen mit concentrirter Bromwasserstoffsäure auf 190° erhitzt, so löst sich das eine Stickstoffatom als Ammoniak ab unter gleichzeitiger Abspaltung von Methylbromid (aus der Methoxylgruppe) und es resultirt eine neue Base Apochinen, $C_{19}H_{19}NO_2$:

$$\begin{aligned} &CH_3O.C_9H_5N.C_{10}H_{14}N + HBr + H_2O \\ &= OH.C_9H_5N.C_{10}H_{13}O + NH_3 + CH_3Br. \end{aligned}$$

Wird Chinen mit Wasser und ein wenig Essigsäure auf 190 bis 200° oder mit 25 procentiger Phosphorsäurelösung auf 170 bis 180° erhitzt, so zerfällt die Base, ähnlich dem Cinchen, hydrolytisch in p-Methoxylepidin und Merochinen [6]):

$$C_{19}H_{19}(OCH_3)N_2 + 2H_2O = \underset{\text{p-Methoxylepidin}}{CH_3O.C_{10}H_8N} + \underset{\text{Merochinen}}{C_9H_{15}NO_2}.$$

[1]) Königs und Höppner, Ber. deutsch. chem. Ges. **31**, II, 2361 (1898). — [2]) Comstock und Königs, ibid. **19**, II, 2857 (1886). — [3]) v. Miller und Rohde, ibid. **28**, I, 1076 (1895). — [4]) Comstock und Königs, ibid. **17**, II, 1989 (1884). — [5]) Ibid. **18**, I, 1223 (1885). — [6]) Königs, ibid. **27**, I, 900 (1894).

Bei der Oxydation mit Chromsäure entstehen aus Chinen Cinchoninsäure und nicht isolirbare Nebenproducte, die mit Bromwasser behandelt Tribromoxylepidin und einen nach der Formel $C_9H_{13}Br_2NO$ zusammengesetzten Körper [1]) liefern. Mit Brom verbindet sich das Chinen in Chloroformlösung leicht zu Chinendibromid, $C_{20}H_{22}Br_2N_2O$, dessen bromwasserstoffsaures Salz, $C_{20}H_{22}Br_2N_2O \cdot 2HBr$, citronengelbe Krystalle bildet. Mit alkoholischem Kali gekocht, verliert das Dibromid zwei Molecule Bromwasserstoff unter Bildung des Dehydrochinens, $C_{20}H_{20}N_2O = CH_3O \cdot C_9H_5N \cdot C_{10}H_{12}N$. Die Base wird an Weinsäure gebunden und das Tartrat mit Kalilauge zerlegt. Das Dehydrochinen fällt zuerst ölig aus, erstarrt aber beim Stehen zu Nadeln [2]).

Apocinchen und Apochinen.

(119) Apocinchen, $C_{19}H_{19}NO$. Wie Königs fand, erleidet das Cinchen beim Erhitzen mit concentrirter Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure auf 180 bis 190° eine Spaltung nach folgender Gleichung [3]):

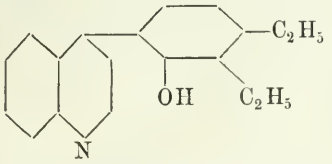
$$C_{19}H_{20}N_2 + H_2O = C_{19}H_{19}NO + NH_3.$$

Bei dieser eigenthümlichen Reaction wird also ein Molecul Ammoniak hydrolytisch abgespalten unter Bildung einer neuen sauerstoffhaltigen Base, des Apocinchens. Aus Alkohol erhält man dasselbe in Form von Krystallen, die bei 209 bis 210° schmelzen und beim vorsichtigen Erhitzen sublimiren. Die Verbindung besitzt nur schwach basische Eigenschaften, wie daraus hervorgeht, dass ihre Salze schon durch Wasser zerlegt werden. Andererseits ist das Apocinchen in Alkalien löslich, aus der Lösung aber mit Kohlensäure wieder fällbar und bildet mit Leichtigkeit Aether, woraus sich das Vorhandensein eines schwach sauren Hydroxyls ergiebt. Durch Oxydation mit Chromsäuregemisch entsteht Cinchoninsäure. Der Chinolinrest ist also bei der Bildung des Apocinchens intact geblieben, während der Stickstoff der zweiten Hälfte des Moleculs ausgetreten ist.

Die Zusammensetzung des Apocinchens lässt sich also durch die Formel $C_9H_6N \cdot C_{10}H_{12} \cdot OH$ ausdrücken. Die Verbindung kann kein Brom additionell aufnehmen, sondern dieses wirkt nur substituirend ein, woraus klar hervorgeht, dass die Gruppe $C_{10}H_{12} \cdot OH$ kein ungesättigter, aliphatischer Rest sein kann. Da aber das Apocinchen reinen Phenolcharakter zeigt, so ist es wahrscheinlich, dass der aus der „zweiten Hälfte“ des Cinchoninmoleculs entstandene stickstofffreie Rest einen Benzolkern enthält und dass also das Apocinchen ein Phenol-

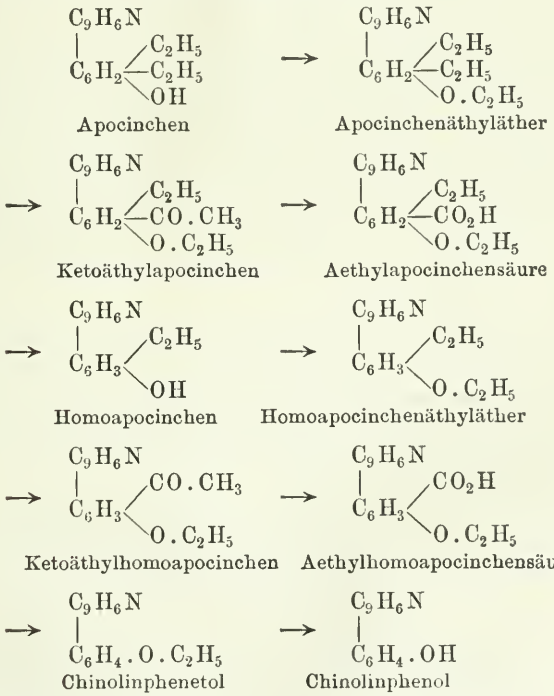
[1]) Comstock und Königs, Ber. deutsch. chem. Ges. **17**, II, 1990. — [2]) Dieselben, ibid. **20**, II, 2516 (1887). — [3]) Königs, ibid. **14**, II, 1854 (1881); Comstock und Königs, ibid. **18**, I, 1226; II, 2380 (1885); **20**, II, 2674 (1887).

chinolin ist. Diese schon auf Grund des allgemeinen Verhaltens der Verbindung von Königs gemachte Annahme hat er später beweisen können, indem er durch Abbau des Apocinchens ein Phenolchinolin erhielt, welches sich identisch mit dem synthetisch dargestellten γ-(o)-Phenolchinolin erwies. Für die Constitution des Apocinchens hat er folgende Formel als sehr wahrscheinlich aufgestellt:



Es wäre also γ-(o)-Oxydiäthylphenylchinolin.

Der Abbau des Apocinchens zu γ-Phenolchinolin erfolgt successiv durch Oxydation, bezw. Abspaltung von Kohlensäure, wobei folgende Zwischenproducte von Königs isolirt wurden:



Die o-Stellung des Hydroxyls im Apocinchen ergiebt sich aus der Identität des durch Abbau erhaltenen Phenolchinolins mit dem auf synthetischem Wege gewonnenen o-Phenolchinolin. Dass die beiden Aethylgruppen im Benzolrest benachbart sind, folgt aus dem Umstande,

dass auch eine Chinolinphenetoldicarbonsäure, $C_9H_6N.C_6H_2(OC_2H_5)(CO_2H)_2$, gewonnen wurde, welche ein Anhydrid liefert. Aus dem Verlaufe der Oxydation kann weiter geschlossen werden, dass von den zwei Aethylgruppen die eine in o-, die andere in m-Stellung zur Hydroxylgruppe steht [1]).

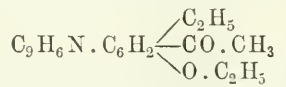
Die Aether des Apocinchens lassen sich leicht gewinnen nach dem zur Darstellung der Phenoläther üblichen Verfahren. Der Methyläther, $C_{19}H_{18}N(O.CH_3)$, durch Kochen einer Mischung von Apocinchen, Methylalkohol, Methyljodid und Kaliumhydroxyd gewonnen, ist flüssig, während der Aethyläther, $C_{19}H_{18}N(O.C_2H_5)$, in Prismen krystallisirt, die bei 70 bis 71° schmelzen. Aus diesen Aethern wird beim Erhitzen mit Salzsäure Apocinchen wieder zurückgewonnen. Durch Oxydation derselben mit Salpetersäure werden Methyl- und Aethylapocinchensäure (siehe unten) gebildet [2]).

Durch Essigsäureanhydrid wird das Apocinchen in Acetylapocinchen, $C_{19}H_{18}N(O.C_2H_3O)$, einen prächtig krystallisirenden, bei 118 bis 119° schmelzenden Körper, übergeführt.

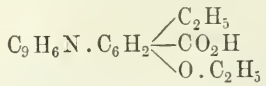
Bei der Einwirkung von Brom auf Apocinchen, in Eisessig-Chloroformmischung gelöst, findet, wie schon erwähnt wurde, nicht Addition, sondern Substitution statt. Das Monobromapocinchen, $C_{19}H_{18}BrNO$, schmilzt bei 186 bis 188°. Die grosse Beständigkeit der Verbindung gegen alkoholisches Natron, sowie der Umstand, dass sie bei der Oxydation Cinchoninsäure liefert, beweisen, dass das Brom in den Benzolrest substituirend eingetreten ist. Der Aethyläther des Apocinchens lässt sich durch Bromiren in Dibromäthylapocinchen, $C_{19}H_{16}Br_2(O.C_2H_5)$, überführen. Die in Natronlauge ganz unlösliche Verbindung schmilzt bei 116 bis 118° [3]).

Oxyapocinchen, $C_{19}H_{17}(OH)_2N$, entsteht aus Apocinchen beim Schmelzen mit Kalium- oder Natriumhydroxyd. Es schmilzt bei 217° und ist in Wasser fast unlöslich. Da es kaum mehr basische Eigenschaften besitzt, während das isomere Apochinen sich noch leicht in verdünnten Säuren löst, so scheint es wahrscheinlich, dass es ein Derivat des Carbostyrils ist [4]).

Bei der Oxydation des Aethylapocinchens mit Braunstein und verdünnter Schwefelsäure entstehen drei Producte, Ketoäthylapocinchen, Aethylapocinchensäure und das Lacton der Aethylapocinchenoxysäure:

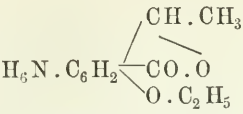


Ketoäthylapocinchen



Aethylapocinchensäure

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 26, I, 713 (1893); 27, I, 901 (1894). — [2]) Comstock und Königs, ibid. 18, II, 2380 (1885). — [3]) Dieselben, ibid. 20, II, 2677 (1887). — [4]) Ibid. 18, II, 2385 (1885).

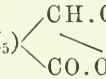


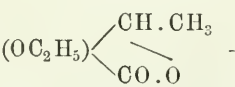
Lacton der Aethylapocinchenoxysäure

Ketoäthylapocinchen, $C_9H_6N.C_6H_2(C_2H_5)(CO.CH_3)O.C_2H_5$, schmilzt bei 104 bis 106°. Kocht man es mit concentrirter Bromwasserstoffsäure, so spaltet es nicht nur Bromäthyl, sondern auch Essigsäure ab und geht über in das Homoapocinchen (siehe unten) nach der Gleichung [1]):

$$C_9H_6N.C_6H_2(C_2H_5)(O.C_2H_5).CO.CH_3 + H_2O + HBr$$
$$= C_9H_6N.C_6H_3(C_2H_5).OH + CO_2H.CH_3 + C_2H_5Br.$$

Aethylapocinchensäure, $C_9H_6N.C_6H_2(C_2H_5)(CO_2H).OC_2H_5$, entsteht reichlich bei der Oxydation des Aethylapocinchens mit verdünnter Salpetersäure. Aus starkem Weingeist krystallisirt sie in wasserfreien Nädelchen vom Schmelzpunkt 161 bis 162°, aus verdünntem Alkohol in ein Molecul Wasser enthaltenden Krystallen, welche bei 124 bis 126° schmelzen. Die Säure löst sich kaum in Wasser, leicht in Alkohol und Aether und verbindet sich mit Säuren und Basen. Durch Kochen mit Bromwasserstoff wird unter Abspaltung der Aethyl- und Carboxylgruppe Homoapocinchen gebildet. Die in ähnlicher Weise gewonnene Methylapocinchensäure, $C_9H_6N.C_6H_2(C_2H_5)(CO_2H).OCH_3$, schmilzt bei 233 bis 234° und verhält sich der Aethylverbindung analog [2]).

Die Aethylapocinchenoxysäure ist nicht im freien Zustande, sondern nur als Lacton, $C_9H_6N.C_6H_2(O.C_2H_5)$  , und in Form von Salzen bekannt. Aus diesen wird beim Erwärmen mit Mineralsäuren oder Essigsäure das Lacton wieder regenerirt. Es kann auch aus der Aethylapocinchensäure durch Oxydation mit Bleisuperoxyd und Schwefelsäure erhalten werden und enthält also dieselbe Carboxylgruppe wie diese. Das Lacton schmilzt bei 212 bis 213° und lässt sich wie die vorgenannten Verbindungen in Homoapocinchen überführen, nämlich durch Erhitzen mit Jodwasserstoff und Phosphor:



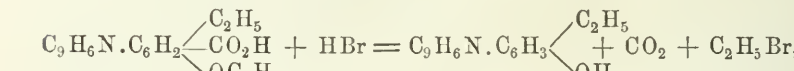
$$= C_9H_6N.C_6H_3(OH).CH_2.CH_3 + C_2H_5J + CO_2.$$

Gegen oxydirende Mittel ist das Lacton auffallend beständig. Seine Ueberführung in Chinolinphenetoldicarbonsäure, $C_9H_6N.C_6H_2(CO_2H)_2.OC_2H_5$, gelingt jedoch durch gelindes Erwärmen mit

[1]) Königs, Ber. deutsch. chem. Ges. **26**, I, 715 (1893). — [2]) Comstock und Königs, ibid. **18**, II, 2383 (1885); **20**, II, 2680 (1887).

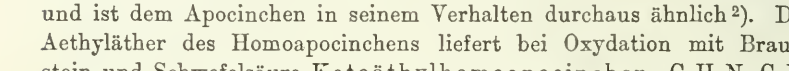
Brom und Natronlauge. Diese Säure, welche bei 230 bis 240° schmilzt, liefert mit Acetylchlorid gekocht ein inneres Anhydrid, $C_9H_6N.C_6H_2$, dessen Bildung, wie auch diejenige des Lactons, aus dem die Dicarbonsäure entsteht, darauf hinweist, dass die betreffenden Seitenketten in der Orthostellung zu einander stehen müssen [1]).

Homoapocinchen, $C_9H_6N.C_6H_3(C_2H_5).OH$, γ-(o-)Oxy-äthylphenylchinolin, wurde zuerst aus Aethylapocinchensäure durch Kochen mit Bromwasserstoffsäure erhalten:



kann aber auch aus Ketoäthylapocinchen und aus dem Lacton der Aethylapocinchenoxysäure gewonnen werden (s. oben). Die Verbindung krystallisirt aus verdünntem Alkohol in wasserhaltigen Krystallen, die bei 125 bis 130° wasserfrei werden und dann bei 184 bis 185° schmelzen. Sie löst sich kaum in Wasser, leicht in Alkohol und Aether, und ist dem Apocinchen in seinem Verhalten durchaus ähnlich [2]). Der Aethyläther des Homoapocinchens liefert bei Oxydation mit Braunstein und Schwefelsäure Ketoäthylhomoapocinchen, $C_9H_6N.C_6H_3(OC_2H_5).CO.CH_3$ (Schmelzpunkt 107 bis 109°) und Aethylhomoapocinchensäure, $C_9H_6N.C_6H_3(OC_2H_5).CO_2H$, welche bei 253 bis 254° schmilzt, und deren Silbersalz beim Erhitzen Chinolin-o-phenetol liefert [3]) (s. S. 197).

Apochinen, $C_{19}H_{19}NO_2 = HO.C_9H_5N.C_{10}H_{12}(OH)$. Das Verhalten des Chinens beim Erhitzen mit Bromwasserstoffsäure auf etwa 190° ist dem des Cinchens analog (s. S. 196), nur wird hier auch das Methyl der Methoxylgruppe im Chinolinkern abgespalten [4]):



Das Apochinen ist also als ein Oxyapocinchen aufzufassen, was durch die directe Ueberführung des Apochinens in Apocinchen bewiesen ist (s. unten) und auch daraus hervorgeht, dass das aus Cinchen erhaltene Oxycinchen (S. 194) mit Bromwasserstoffsäure erhitzt in Apochinen übergeht [5]). Die aus dem Hydrobromid mit Natriumcarbonat freigemachte, aus Alkohol umkrystallisirte Base schmilzt bei

---

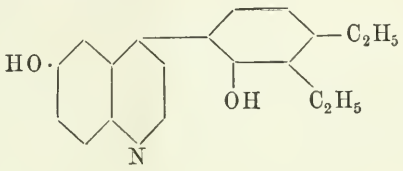
[1]) Königs, Ber. deutsch. chem. Ges. 26, I, 715 (1893). — [2]) Comstock und Königs, ibid. 20, II, 2682 (1887). — [3]) Königs, ibid. 26, I, 718 (1893). — [4]) Comstock und Königs, ibid. 18, I, 1226 (1885); 20, II, 2686 (1887). — [5]) Königs, ibid. 23, II, 2670 (1890).

246°. Sie ist schwer löslich in Wasser, Alkohol und Aether, leicht löslich in verdünnten Säuren und in Natronlauge.

Das Apochinen lässt sich durch Schmelzen mit Chlorzinkammoniak und Salmiak in Aminoapocinchen, $NH_2 . C_9H_5N . C_{10}H_{12} . OH$ (Schmelzpunkt 226 bis 228°), überführen, aus dem durch Diazotiren die Aminogruppe eliminirt werden kann, wobei Apocinchen entsteht:

$HO . C_{19}H_{18}NO$	$NH_2 . C_{19}H_{18}NO$	$C_{19}H_{19}NO$
Apochinen	Aminoapocinchen	Apocinchen

Wie bei der Besprechung des Apocinchens (S. 196) erwähnt wurde, muss dieses, nach den Untersuchungen von Königs, als γ-(o-)Oxydiäthylphenylchinolin betrachtet werden. Dem Apochinen käme also folgende Constitutionsformel zu[1]):



Spaltungsproducte des Cinchonins und Chinins, aus der „zweiten Hälfte" des Moleculs entstanden.

(120) Das Cinchonin und Chinin lassen sich als solche nicht hydrolytisch spalten, wohl aber gelingt dies bei dem aus ihnen durch Elimination der Elemente des Wassers gewonnenen Cinchen und Chinen. Diese Verbindungen zerfallen, wie bereits erwähnt wurde (S. 193, 195), beim Erhitzen mit Phosphorsäurelösung glatt in Lepidin, bezw. Methoxylepidin einerseits und Merochinen andererseits:

$$\underset{\text{Cinchen}}{C_9H_6N . C_{10}H_{14}N} + 2\,H_2O = \underset{\text{Lepidin}}{C_9H_6N(CH_3)} + \underset{\text{Merochinen}}{C_9H_{15}NO_2}$$

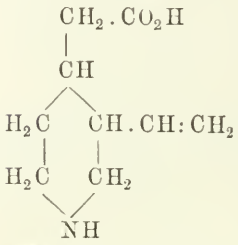
$$\underset{\text{Chinen}}{CH_3O . C_9H_5N . C_{10}H_{14}N} + 2\,H_2O = \underset{\text{Methoxylepidin}}{CH_3O . C_9H_5N(CH_3)} + \underset{\text{Merochinen}}{C_9H_{15}NO_2}$$

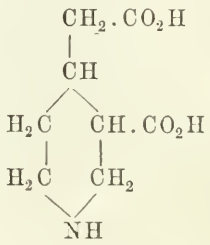
Das Merochinen muss also aus dem mit dem Chinolinrest verbundenen stickstoffhaltigen Rest, der sogenannten zweiten Hälfte des Cinchonin- und Chininmoleculs, stammen.

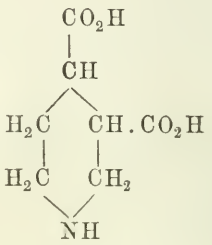
Bei der Oxydation des Cinchonins, sowie des Cinchotenins und Chitenins (s. unten) mit Chromsäure entsteht wesentlich Cinchoninsäure und Cincholoiponsäure (Skraup). Daneben bilden sich auch geringe Mengen von Merochinen und Loiponsäure. Da nun weiter das Merochinen zu Cincholoiponsäure (Königs) und diese zu Loiponsäure (Skraup) oxydirt werden kann, so ergiebt sich, dass auch die beiden genannten Säuren aus der Gruppe $C_{10}H_{15}(OH)N$ des Cinchonin-

[1]) Königs, Ber. deutsch. chem. Ges. 27, I, 900 (1894).

(Chinin-)moleculs stammen. Das Merochinen, die Cincholoiponsäure und die Loiponsäure bilden eine fortlaufende Reihe von Oxydationsstufen der „zweiten Hälfte“ des Cinchoninmoleculs. Die folgenden Formeln stehen mit dem chemischen Verhalten der Verbindungen in bestem Einklange:


Merochinen


Cincholoiponsäure


Loiponsäure

Das Vorhandensein der Carboxyle sowie der Imingruppen in diesen Verbindungen kann durch die Darstellung von Aethern, sowie durch Bildung und Eigenschaften der Nitrosamine und Acetylderivate als bewiesen gelten. Die Annahme eines Pyridinringes in diesen Oxydationsproducten der zweiten Hälfte der Chinaalkaloidmolecule stützte sich zunächst auf die Bildung von circa 20 Proc. der theoretisch möglichen Menge von γ-Methyl-β-Aethylpyridin aus dem Merochinen beim Erhitzen mit Sublimatlösung und verdünnter Salzsäure auf 250° [1]) und ferner auf die Ueberführung der Cincholoiponsäure in γ-Methylpyridin mittelst concentrirter Schwefelsäure bei 260 bis 270° [2]). Endgültig ist das Vorhandensein des hydrirten Pyridinringes festgestellt worden durch den von Königs erbrachten Nachweis, dass Loiponsäure identisch mit Hexahydrocinchomeronsäure ist. Die Stellung der Seitenketten wurde hiermit auch klargelegt [3]). Die Versuche, bei der Oxydation des Cinchonins ketonartige Zwischenproducte, entsprechend dem Tropinon aus Tropin zu erhalten, sind ohne Erfolg gewesen [4]).

Merochinen, $C_9H_{15}NO_2 = C_5H_8N(C_2H_3).CH_2.CO_2H$, β-Vinylpiperidinessigcarbonsäure, entsteht zu 70 Proc. der theoretisch berechneten Menge bei der erwähnten hydrolytischen Spaltung des Cinchens und Chinens [5]). Ausserdem wurde es unter den Producten der Oxydation des Cinchonins [6]) und Chinins [7]) mit Chromsäure aufgefunden. Das Merochinen krystallisirt in Nädelchen vom Schmelzpunkt 222° und ist nicht unzersetzt flüchtig. Die wässerige Lösung reagirt neutral. Es lässt sich jedoch leicht esterificiren und der salzsaure Methylester kann zur Abscheidung des Merochinens mit Vortheil

[1]) Königs, Ber. deutsch. chem. Ges. 27, II, 1501 (1894). — [2]) Skraup, Monatsh. Chem. 17, 368 (1896). — [3]) Königs, Ber. deutsch. chem. Ges. 30, II, 1326 (1897). — [4]) Königs und Höppner, ibid. 31, II, 2358 (1898). — [5]) Königs, ibid. 27, I, 904 (1894). — [6]) Ibid. 27, II, 1501 (1894). — [7]) Ibid. 28, II, 1989 (1895).

benutzt werden. Beim Erhitzen mit Sublimat und verdünnter Salzsäure auf 250 bis 260° findet Kohlensäureabspaltung statt, zugleich treten aber auch vier Wasserstoffatome aus. Die erhaltene Base $C_8H_{11}N$ hat sich als γ-Methyl-β-äthylpyridin, $C_5H_3(CH_3)(C_2H_5)N$, erwiesen [1]). Durch Oxydation mit Chromsäure und weit glatter mit zweiprocentiger Chamäleonlösung liefert das Merochinen Cincholoiponsäure [2]).

Der durch Esterificirung des Merochinens erhaltene Aethylester wird durch Jodäthyl in n-Aethylmerochinenester, $C_5H_3N(C_2H_5)(C_2H_3).CH_2.CO_2C_2H_5$, dessen halogenwasserstoffsaure Salze gut krystallisiren [3]), übergeführt.

Wird Merochinen mit Bromwasser behandelt, so entsteht Brommerochinenhydrobromid, $C_9H_{14}BrNO_2.HBr$, eine schön krystallisirende Verbindung. Dieselbe ist identisch mit dem Bromderivat, welches bei Behandlung der syrupösen Oxydationsproducte des Chinins und Cinchonins mit Bromwasser entsteht.

Das Brommerochinensalz geht beim Kochen mit Wasser in Oxymerochinen, $C_9H_{14}NO_2(OH)$, über. Dieses krystallisirt mit einem Molecul Wasser und schmilzt bei 254°. In Wasser ist es leicht, in Aether kaum löslich. Sein salzsaures Salz, welches gut krystallisirt, besitzt die Zusammensetzung $C_9H_{14}NO_2(OH).HCl$. Beim Kochen mit Acetylchlorid liefert es eine in Wasser und Alkohol leicht lösliche Acetylverbindung [4]), $C_9H_{14}NO_2(C_2H_3O)$.

Cincholoiponsäure, $C_8H_{13}NO_4$, eine Dicarbonsäure der Piperidinreihe (s. oben), wurde schon im VII. Bande (S. 336) unter den Pyridinverbindungen beschrieben, weshalb sie hier nicht eingehend besprochen wird. Sie ist neben Cinchoninsäure das Hauptproduct bei der Oxydation des Cinchonins mit Chromsäure [5]) und entsteht auch bei der Oxydation von Cinchotenin [6]), Chitenin [7]), Merochinen [8]) und Cincholoipon [7]) (s. unten). Die Cincholoiponsäure wird in Form ihres salzsauren Salzes abgeschieden [9]). Sie krystallisirt aus wässeriger Lösung mit einem Molecul Wasser in dicken Prismen, welche bei 126 bis 127° schmelzen. Die wasserfreie Säure schmilzt erst bei 221 bis 222° [10]). Beim Erhitzen mit Schwefelsäure auf 265° geht sie unter Kohlensäureabspaltung und Wasserstoffeliminirung in γ-Methylpyridin über. Als Piperidinderivat bildet die Säure eine Nitrosoverbindung, ein Acetylderivat und eine n-Aethylverbindung (Skraup). Durch weitere Oxydation mit Kaliumpermanganat geht die Cincholoiponsäure in Loiponsäure, $C_8H_{13}NO_4$, über, welche auch unter den directen Oxydations-

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 27, II, 1502 (1894). — [2]) Ibid. 28, II, 1986; III, 3150 (1895). — [3]) Ibid. 30, II, 1336 (1897). — [4]) Königs, ibid. 28, II, 1986 (1895); Grimaux, Bull. soc. chim. [3] 19, 430 (1898). — [5]) Skraup, Monatsh. Chem. 9, 783 (1888). — [6]) Ibid. 16, 175 (1895). — [7]) Ibid. 10, 44 (1889). — [8]) Königs, Ber. deutsch. chem. Ges. 28, II, 1986 (1895). — [9]) s. Skraup, Monatsh. Chem. 17, 365 (1896). — [10]) Schniderschitsch, ibid. 10, 60 (1889).

producten des Cinchonins vorhanden ist[1]). Die Säure hat sich als Hexahydrocinchomeronsäure oder Piperidin-β,γ-dicarbonsäure erwiesen (s. S. 166). Die auf diesem Wege erhaltene, bei 259 bis 260° schmelzende Säure ist optisch activ. Sie stellt die cis-Modification dar und geht durch Erhitzen mit Kali in die cistrans-Hexahydrocinchomeronsäure über[2]).

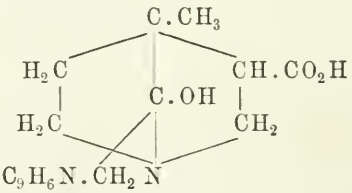
Cinchotenin und Chitenin.

(121) Cinchotenin, $C_{18}H_{20}N_2O_3$, von Caventou und Willm zuerst erhalten[3]), von Skraup näher untersucht, ist das erste Oxydationsproduct des Cinchonins und wird am besten erhalten durch Einwirkung der berechneten Menge einer 5procentigen Chamäleonlösung auf eine verdünnte schwefelsaure Lösung der Base. Die Reaction erfolgt nach der Gleichung[4]):

$$C_{19}H_{22}N_2O + O_4 = C_{18}H_{20}N_2O_3 + CH_2O_2.$$

Es bildet sich auch unter denselben Bedingungen aus Dehydrocinchonin[5]).

Das Cinchotenin scheidet sich aus seiner siedenden wässerigen Lösung in seideartigen, kleinen Nadeln ab, die bei 197 bis 198° schmelzen. In kaltem Wasser ist es wenig löslich und auch von siedendem Alkohol wird es nur wenig aufgenommen. Die Lösungen sind rechtsdrehend[6]). Das Cinchotenin besitzt die Eigenschaften einer Säure und unterscheidet sich von Cinchonin weiter dadurch, dass es kein Additionsvermögen für Brom und Jodwasserstoff zeigt. Man kann hieraus den Schluss ziehen, dass die Vinylgruppe, $CH:CH_2$, im Cinchonin bei der Cinchoteninbildung zu Carboxyl, unter Abspaltung des endständigen Kohlenstoffatoms als Ameisensäure, verwandelt wird. Die Constitution des Cinchotenins kann dementsprechend durch folgende Formel ausgedrückt werden:



Durch Oxydation liefert es Cinchoninsäure und Cincholoiponsäure[7]).

---

[1]) Skraup, Monatsh. Chem. 17, 377 (1896). — [2]) Königs, Ber. deutsch. chem. Ges. 30, II, 1329 (1897). — [3]) Ann. Chem. Pharm., Suppl., 7, 247 (1870). — [4]) Ann. Chem. Pharm. 197, 374 (1879). — [5]) Königs, Ber. deutsch. chem. Ges. 28, II, 1988 (1895). — [6]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. 176, 233 (1875). — [7]) Ratz, Monatsh. Chem. 15, 787 (1894); Skraup, ibid. 16, 159 (1895); Ber. deutsch. chem. Ges. 28, I, 12 (1895).

Durch Esterificirung mit Aethylalkohol und Salzsäure gewinnt man den Cinchoteninäthylester, $C_{17}H_{19}NO(CO_2C_2H_5)$, welcher bei 210,5° schmilzt und leicht wieder verseift wird. Der Aether ist eine zweisäurige Base und verbindet sich auch mit einem und zwei Moleculen Aethyljodid. Durch Acylirung sind das Monoacetylcinchotenin, $C_{18}H_{19}(O.C_2H_3O)N_2O_2$, und Benzoylcinchotenin, $C_{18}H_{19}(O.C_7H_5O)N_2O_2$, dargestellt worden (Ratz). Das letztere entsteht auch bei Oxydation des Benzoylcinchonins, woraus erhellt, dass die Hydroxylgruppe des Cinchonins in Cinchotenin unverändert vorhanden ist[1]).

Chitenin, $C_{19}H_{22}N_2O_4 + 4H_2O$. Bei der Oxydation des Chininsulfats mit Kaliumpermanganat erhielt Kerner eine Verbindung, die er Dihydroxylchinin nannte[2]). Dieselbe wurde später von Skraup näher untersucht und Chitenin genannt, weil ihre Bildung der des Cinchotenins aus Cinchonin vollkommen entspricht. Die Oxydation verläuft nach folgender Gleichung:

$$\underset{\text{Chinin}}{C_{20}H_{24}N_2O_2} + O_4 = \underset{\text{Chitenin}}{C_{19}H_{22}N_2O_4} + \underset{\text{Ameisensäure}}{CH_2O_2}$$

Um eine weitergehende Oxydation zu verhindern, wird die verdünnte schwefelsaure Lösung bei 0° mit 4procentiger Chamäleonlösung behandelt[3]). Das aus verdünntem Weingeist umkrystallisirte Chitenin bildet rhombische Prismen, die bei 110° das Krystallwasser verlieren und dann bei 228° schmelzen. In Aether ist es unlöslich, von kochendem Wasser wird es nur wenig, von Säuren und Alkalien aber leicht aufgenommen. Die alkoholische und die schwefelsaure Lösung fluoresciren blau und zeigen die oft genannte Chininreaction. Das gut krystallisirte Chiteninsulfat besitzt die Zusammensetzung $(C_{19}H_{22}N_2O_4)_3.2H_2SO_4 + 15H_2O$. Aus verdünnter alkoholischer Lösung fällt bei Zusatz von Silbernitrat das Chiteninsilber, $C_{19}H_{22}N_2O_4Ag$, in Form zarter Fäden aus (Skraup). Das Chitenin lässt sich esterificiren. Wird eine alkoholische Lösung desselben mit Salzsäuregas gesättigt, so entsteht das Hydrochlorid des Chiteninäthyläthers, $C_{19}H_{21}N_2O_3.OC_2H_5$. Mit Benzoylchlorid liefert es ein Monobenzoyl-, mit Essigsäureanhydrid in der Wärme ein Triacetylderivat.

Beim Erhitzen mit Jodwasserstoff entsteht unter Abspaltung der Methylgruppe des Methoxyls Chitenol, $C_{18}H_{20}N_2O_4 + H_2O$:

$$CH_3O.C_{18}H_{19}N_2O_3 + HJ = HO.C_{18}H_{19}N_2O_3 + CH_3J.$$

Die Reaction entspricht also dem Uebergang des Chinins in Apochinin. Das in feinen Nadeln krystallisirende Chitenol schmilzt oberhalb 270° und ist fast unlöslich in kaltem Wasser, Alkohol und Aether, leicht löslich in Säuren und Alkalien[4]).

---

[1]) Skraup, Monatsh. Chem. 16, 167 (1895). — [2]) Zeitschr. Chem. 1869, S. 593. — [3]) Ann. Chem. Pharm. 199, 348 (1879). — [4]) v. Bucher, Monatsh. Chem. 14, 598 (1893).

Nichin, $C_{19}H_{24}N_2O_2$.

(122) Skraup hat das Verhalten des Hydrojodchinindihydrojodids (S. 188) bei anhaltendem Kochen mit Wasser, mit oder ohne Zusatz von Alkalien, sowie beim Erwärmen mit alkoholischer Kalilauge eingehend untersucht und hierbei ein Gemisch von Basen erhalten, aus dem mit Sicherheit regenerirtes Chinin, ein Umlagerungsproduct desselben, Pseudochinin genannt (s. unten), und eine dritte Base, Nichin, $C_{19}H_{24}N_2O_2 + 2H_2O$, isolirt wurden. Die letztgenannte, welche leicht in Form ihres sauren Oxalats abgeschieden werden kann, entsteht am reichlichsten, wenn nicht das Hydrojodid, sondern das Nitrat der Jodbase angewandt und zwar mit verdünntem Weingeist anhaltend gekocht wird. Das Nichin besitzt die äusserst merkwürdige Zusammensetzung $C_{19}H_{24}N_2O_2$ und ist also aus dem Chinin durch Austreten nur eines Kohlenstoffatoms entstanden. In welcher Form dieses abgespalten worden ist, konnte Skraup nicht ermitteln, stellt aber die Bildung von Formaldehyd als möglich hin, namentlich in Anbetracht dessen, dass Chinin bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat in Chitenin und Ameisensäure (s. S. 205) zerfällt (vergl. a. S. 191). Aus seinen Salzen fällt das Nichin bei Zusatz von Alkalien als schneeweisses, rasch krystallinisch erstarrendes Harz aus. Aus heissem Wasser krystallisirt es in langen Nadeln, die wasserhaltig bei 102° und wasserfrei bei 146° schmelzen[1]). Mit Säuren bildet es den Chininsalzen entsprechende neutrale und saure Salze, die wohlcharakterisirt sind. Mit Jodwasserstoff reagirt das Nichin ganz so wie Chinin, indem es drei Molecule bindet und bei energischerer Wirkung auch noch Methyl abspaltet, woraus hervorgeht, dass in der Base der Methoxychinolinkern intact ist und dass die eigenthümliche Abspaltung von einem Atom Kohlenstoff in der „zweiten Chinolinhälfte“ eingetreten sein muss. Das Jodwasserstoffadditionsproduct reagirt mit alkoholischer Kalilauge unter Bildung von Nichin und einer isomeren, ätherunlöslichen Base, Isonichin (s. unten). Wird das salzsaure Nichin in salzsaurer Lösung mit Natriumnitrit versetzt, so entsteht das Nitrosonichinnitrat, $C_{19}H_{23}N_2O_2(NO).HNO_3$, als eine in kaltem Wasser äusserst schwer lösliche Verbindung.

Das Isonichin, $C_{19}H_{24}N_2O_2$, in oben angeführter Weise aus Hydrojodnichin erhalten und von dem Nichin durch Oxalsäure getrennt, krystallisirt in benzoësäureähnlichen Schuppen und schmilzt bei 208 bis 209°[2]).

---

[1]) Skraup, Ber. deutsch. chem. Ges. **25**, II, 2909 (1892); Monatsh. Chem. **14**, 428 (1893); Lippmann und Fleissner, ibid. **14**, 553 (1893). — [2]) Skraup, ibid. **14**, 440 (1893).

Durch Umlagerung des Cinchonins erhaltene isomere Basen, die in der Natur nicht vorkommen.

(123) Das Cinchonin erleidet, wie die Chinabasen überhaupt, leicht Umlagerungen. Durch Erhitzen mit starken Säuren oder durch Abspaltung von Halogenwasserstoff aus den Halogenwasserstoffadditionsproducten des Cinchonins ist eine grosse Anzahl isomerer Basen erhalten worden. Es sind nicht weniger als 16 isomere, in dieser Weise erhaltene Cinchonine beschrieben worden, nämlich Cinchonicin (Cinchotoxin), β-, γ-, δ- und ε-Cinchonin, α- und β-Isocinchonin (Cinchonilin, Cinchonigin), Apocinchonin, Apoisocinchonin, Isoapocinchonin, Diapocinchonin, Pseudocinchonin, Allocinchonin, Tautocinchonin, Homocinchonin und Cinchonifin.

Sollten diese Basen, wie aus verschiedenen Gründen wahrscheinlich ist, optische Stereoisomere des Cinchonins sein, so ist die Existenz einer so grossen Anzahl Isomeren mit der Constitution des Cinchonins, wie sie gegenwärtig angenommen wird (s. S. 168), unvereinbar. Nach dieser sind drei asymmetrische Kohlenstoffatome vorhanden, demnach acht optisch active und vier racemische Isomere möglich. Nimmt man nun an, dass einige der genannten Basen mit dem Cinchonicin structurell identisch sind, also Ketoformen mit zwei assymmetrischen Kohlenstoffatomen wären, so kämen noch vier weitere optisch active und zwei racemische Formen hinzu. Im Ganzen wären dann 12 active und sechs racemische Formen möglich, während Cinchonin mitgerechnet, 17 Formen, die durchweg optisch activ sind, beschrieben wurden. Dabei ist keine Rücksicht darauf genommen, dass möglicher Weise auch das Cinchonidin und die aus diesem durch Umlagerung dargestellten Basen (s. weiter unten) stereomere Formen des Cinchonins sein könnten.

Durch eingehende, vergleichende Untersuchungen hat aber nun Skraup nachgewiesen, dass die Zahl der isomeren Cinchonine wesentlich zu reduciren ist. Viele der angeführten Basen sind keine differenten chemischen Individuen, sondern sind identisch oder stellen Gemische dar[1]). Das Apocinchonin, sowie das Apoiso- und Isoapocinchonin von Hesse[2]) sind unter einander und mit dem Allocinchonin (Pseudocinchonin) von Lippmann und Fleissner[3]) identisch. Das Diapocinchonin von Hesse[4]) ist ein Gemisch verschiedener Basen, in welchen α- und β-Isocinchonin mit Bestimmtheit nachgewiesen wurden[5]). Das Homocinchonin[6]) ist im Wesentlichen Cinchonin. Das β- und γ-Cinchonin von

[1]) Skraup, Monatsh. Chem. **18**, 411 (1897); **20**, 571 (1899). — [2]) Ann. Chem. Pharm. **205**, 330 (1880); **276**, 99, 115, 116 (1893). — [3]) Monatsh. Chem. **14**, 371 (1893); Ber. deutsch. chem. Ges. **26**, II, 2005 (1893). — [4]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. **276**, 118 (1893). — [5]) Jungfleisch und Léger, Compt. rend. **114**, 1192 (1892); vergl. Hesse, Ann. Chem. Pharm. **276**, 118 (1893). — [6]) Ibid. **276**, 103 (1893).

Pum[1]) hat Skraup nicht erhalten, sondern dafür Allocinchonin. Das Pseudocinchonin von Hesse[2]) ist, wie v. Arlt[3]) festgestellt hat, überhaupt kein Isomeres des Cinchonins, sondern nichts anderes als Cinchotin (Hydrocinchonin), welches dem käuflichen Cinchonin stets beigemischt ist. Wahrscheinlich gilt dies auch von dem Cinchonifin von Jungfleisch und Léger[4]).

α- und *β*-Isocinchonin, $C_{19}H_{22}N_2O$. Durch Erwärmen von Cinchoninsulfat mit concentrirter Schwefelsäure erhielt Hesse eine isomere Base, die er Isocinchonin nannte[5]). Unter demselben Namen beschrieben Comstock und Königs eine Base, welche sie durch Einwirkung von Kalihydrat auf Hydrobromcinchonin erhielten und die sich von Cinchonin durch ihre grosse Aetherlöslichkeit unterschied und beinahe denselben Schmelzpunkt wie das Isocinchonin Hesse's zeigte[6]). Hesse wies indessen nach, dass die beiden Basen verschieden sind und hat sie als *α*-Isocinchonin (Base von Comstock und Königs) und *β*-Isocinchonin unterschieden[7]). Wie Jungfleisch und Léger fanden, war die von ihnen unter dem Namen Cinchonilin beschriebene Base identisch mit *α*-Isocinchonin[8]), während ihr Cinchonigin nichts anderes als *β*-Isocinchonin ist[9]).

Die Umwandlung des Cinchonins in *α*-Isocinchonin wird sowohl durch Chlor- als Brom- und Jodwasserstoffsäure bewirkt. Wie früher erwähnt wurde (S. 176), bilden sich hierbei auch Halogenwasserstoffadditionsproducte des Cinchonins. Wie aus den Untersuchungen Skraup's hervorgeht, besteht zeitlich und quantitativ ein naher Zusammenhang zwischen den beiden Reactionen, was zu der Annahme führte, dass in Folge des Vorganges der Addition, resp. durch die Energieveränderung, welche diese mit sich bringt, secundär die Umwandlung des Cinchonins in *α*-Isocinchonin bewirkt wird[10]). Erwärmt man das Cinchonin nach Hesse mit rauchender Salzsäure auf 85°[11]), so werden neben *α*-Isocinchonin auch *β*-Isocinchonin und andere Basen gebildet, während bei Einwirkung von rauchender Salzsäure bei niedriger Temperatur *α*-Isocinchonin das einzige Umlagerungsproduct ist[12]). Aus dem Hydrochlorcinchonin bildet sich bei Einwirkung von Alkali nur *α*- und kein *β*-Isocinchonin[13]). Auch Trihydrojodcinchonin liefert bei der gleichen Behandlung *α*-Isocinchonin[14]).

---

[1]) Monatsh. Chem. **13**, 676 (1892). — [2]) Ann. Chem. Pharm. **276**, 106 (1893). — [3]) Monatsh. Chem. **20**, 425 (1899). — [4]) Bull. soc. chim. **49**, 747 (1888); Compt. rend. **118**, 536 (1894). — [5]) Ann. Chem. Pharm. **243**, 147 (1888); **260**, 213 (1890). — [6]) Ber. deutsch. chem. Ges. **20**, II, 2521 (1887). — [7]) Ann. Chem. Pharm. **276**, 88 (1893). — [8]) Bull. soc. chim. **49**, 747 (1868); Compt. rend. **113**, 651 (1892). — [9]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. **260**, 223 (1890). — [10]) Monatsh. Chem. **20**, 585 (1899). — [11]) Ann. Chem. Pharm. **276**, 91 (1893). — [12]) Skraup, Monatsh. Chem. **20**, 595 (1899). — [13]) Derselbe, ibid. **20**, 581 (1899); vergl. Hesse, Ber. deutsch. chem. Ges. **28**, II, 1426 (1895). — [14]) Pum, Monatsh. Chem. **13**, 676 (1892).

Das α-Isocinchonin krystallisirt aus Aether in dicken, flächenreichen Tafeln[1]), die bei 126° schmelzen und löst sich spielend leicht in Alkohol, Aether und Benzol. In alkoholischer Lösung dreht es nach rechts und zwar beträgt bei $p = 3$ und $t = 15°$ in absolut alkoholischer Lösung $[\alpha]_D = + 51{,}6°$. Die Base bildet gut krystallisirende und leicht lösliche Salze. Nur das saure Hydrojodid ist schwer löslich und kann zur Trennung von β-Isocinchonin benutzt werden[2]). Halogenwasserstoffsäuren werden von α-Isocinchonin weniger leicht als von Cinchonin aufgenommen. Es liefert hierbei dieselben Additionsproducte wie dieses und verhält sich auch bei vielen anderen Reactionen dem Cinchonin sehr ähnlich. Die beiden Basen stehen einander also sehr nahe[3]).

Wird das α-Isocinchonin in concentrirter Schwefelsäure gelöst, so geht es sofort zum Theil in β-Isocinchonin über; die Umwandlung ist vollständig, wenn die Lösung sechs Stunden stehen bleibt und währenddem auf 60 bis 80° erwärmt wird[4]).

Hieraus erklärt sich, warum Cinchonin beim Erwärmen mit concentrirter Schwefelsäure nur β-Isocinchonin liefert. Sorgt man bei der Auflösung in Schwefelsäure für starke Abkühlung, so kann aus der Reactionsmasse auch α-Isocinchonin isolirt werden. Am besten wird die β-Verbindung gewonnen durch Erwärmen von Cinchoninsulfat mit Schwefelsäure auf 60 bis 80°[5]).

Aus Aether krystallisirt das β-Isocinchonin in langgestreckten Prismen, die bei 125° schmelzen und ist, wie die α-Verbindung, in Aether, Alkohol und Benzol leicht löslich. Im Gegensatz zu dieser dreht es die Ebene des polarisirten Lichtes nach links. Für die absolut alkoholische Lösung beträgt bei $p = 3$ und $t = 15°$ $[\alpha_D] = - 55{,}6$. Das Hydrojodid ist in Wasser leicht löslich (Hesse) und ausserdem unterscheidet es sich von dem α-Isocinchonin durch sein Bisulfat, $C_{19}H_{22}N_2O \cdot H_2SO_4 + 4^1/_2 H_2O$, welches zwar in Wasser ziemlich leicht, in Alkohol aber fast unlöslich ist[6]).

δ- und ε-Cinchonin, $C_{19}H_{22}N_2O$. Durch Einwirkung von alkoholischem Kali oder Natron (auch nur Alkohol) auf Hydrobromcinchonindihydrobromid erhielten Jungfleisch und Léger neben α-Isocinchonin und Allocinchonin eine dritte Base, welche sie als δ-Cinchonin bezeichneten[7]). Cordier v. Löwenhaupt gewann bei derselben Reaction noch zwei andere Basen, nämlich Tautocinchonin und ε-Cinchonin[8]). Allocinchonin und Tautocinchonin sind in Aether schwer löslich, die anderen Basen leicht löslich. Die letzteren werden

[1]) Skraup, Monatsh. Chem. **20**, 573 (1899). — [2]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. **276**, 93 (1893). — [3]) Skraup, Monatsh. Chem. **20**, 585 (1899). — [4]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. **276**, 95 (1893). — [5]) Hesse, ibid. **260**, 213 (1890); **276**, 97 (1893); Jungfleisch und Léger, Bull. soc. chim. **49**, 747 (1888); Compt. rend. **112**, 942 (1891). — [6]) Skraup, Monatsh. Chem. **20**, 573 (1899). — [7]) Compt. rend. **118**, 29 (1894). — [8]) Monatsh. Chem. **19**, 461 (1898).

durch Fractionirung der Dihydrojodide von einander getrennt. Das δ-Cinchonin schmilzt bei 150°, und zeigt bei $p = 1$ und $t = 17°$ in Alkohol $[\alpha]_D = + 125{,}2°$. Sein Hydrochlorid enthält $1^1/_2$ Mol. Wasser. Das ε-Cinchonin zeigt auffallend übereinstimmenden Schmelzpunkt mit der vorgenannten Base, nämlich 150 bis 152°, es zeigt aber eine bedeutend schwächere Rechtsdrehung als diese, nämlich bei $p = 1$ und $t = 20°$ $[\alpha]_D = + 66{,}99°$. Sein Hydrochlorid ist wasserfrei.

Tautocinchonin, $C_{19}H_{22}N_2O$, neben den vorgenannten Basen aus Cinchoninhydrobromid bei Spaltung mit alkoholischer Kalilauge oder Silbernitratlösung gewonnen, ist in Aether schwer löslich, schmilzt bei 252,5° und dreht nach rechts. In absolut alkoholischer Lösung ist bei $p = 3$ und $t = 20°$ $[\alpha]_D = + 209{,}42°$ [1]).

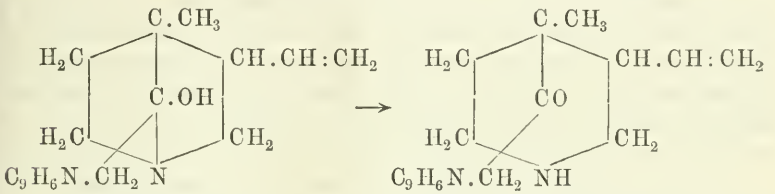
Allocinchonin, $C_{19}H_{22}N_2O$, anfangs Pseudocinchonin genannt, erhielten Lippmann und Fleissner aus Hydrojodcinchonindijodhydrat durch Erhitzen mit Wasser auf 150 bis 160°. Diese Base kann in Form ihres ziemlich schwer löslichen Sulfates abgeschieden werden [2]). Wie Skraup nachgewiesen hat, sind Apocinchonin, welches beim Erhitzen von Cinchonin mit Salzsäure auf 140 bis 150° entsteht [3]), weiter das Apoisocinchonin, aus α- und β-Isocinchonin mit Salzsäure [4]), und Isoapocinchonin, beim Erhitzen von Hydrochlorapocinchonindihydrochlorid mit Wasser gewonnen [5]), mit dem Allocinchonin identisch [6]). Die Base schmilzt bei 214 bis 216°, und löst sich nicht gerade leicht in Alkohol und Aether. Ihr Drehungsvermögen in absolutem Alkohol ist ($p = 3$, $t = 20°$) $[\alpha]_D = + 164{,}8°$ (Skraup). Das Sulfat, $2\,C_{19}H_{22}N_2O$, H_2SO_4, ist in Wasser schwerer löslich als Cinchoninsulfat (Lippmann und Fleissner).

Cinchonicin, $C_{19}H_{22}N_2O$, wurde schon im Jahre 1853 von Pasteur als Umlagerungsproduct erhalten, beim Erhitzen von Cinchonin und Cinchonidin mit etwas Schwefelsäure [7]). Hesse stellte es dar durch Schmelzen von Cinchonin- und Cinchonidinbisulfat, wobei die Umlagerung sehr schnell vor sich geht [8]). Auch bildet es sich in ähnlicher Weise aus den Tartraten dieser Basen [9]), sowie beim Erhitzen von Cinchonin oder Cinchoninsulfat mit Glycerin [10]). Mit dem Cinchonicin identisch ist wohl die von v. Miller und Rohde durch Erhitzen des Cinchonins mit verdünnter Essigsäure erhaltene als Cinchotoxin bezeichnete Base. Um sie rein und krystallisirt zu

---

[1]) Cordier v. Löwenhaupt, Monatsh. Chem. **19**, 461 (1898). — [2]) Monatsh. Chem. **14**, 371 (1893); Ber. deutsch. chem. Ges. **26**, II, 2005 (1893). — [3]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. **205**, 330 (1880); **276**, 115 (1893). — [4]) Ibid. **276**, 99 (1893). — [5]) Ibid. **276**, 116 (1893). — [6]) Skraup, Monatsh. Chem. **20**, 575 (1899); vergl. Königs und Höppner, Ber. deutsch. chem. Ges. **31**, II, 2355 (1898). — [7]) Jahresber. 1853, S. 473. — [8]) Ann. Chem. Pharm. **178**, 253 (1875). — [9]) Pasteur, Jahresber. 1853, S. 422; Hesse, Ann. Chem. Pharm. **174**, 242 (1868). — [10]) Howard, Journ. chem. Soc. **25**, 102 (1872); Hesse, Ann. Chem. Pharm. **166**, 277 (1873).

gewinnen, wird der ätherische Auszug sorgfältig getrocknet, der Aether abgedampft, und das rückständige Oel unter Abschluss von Feuchtigkeit bei 0° gehalten. Die erhaltene Krystallmasse wird unter besonderen Vorsichtsmaassregeln aus Aether umkrystallisirt. In ähnlicher Weise lässt sich das aus Cinchoninbisulfat erhaltene harzige Cinchonicin in die krystallisirte Form umwandeln. Die Krystalle sind prachtvolle, flächenreiche Formen und schmelzen bei 58 bis 59°. In Alkohol, Aether und Benzol ist die Base leicht, in Ligroin schwieriger löslich. Mit Wasser verflüssigt sie sich — wahrscheinlich unter Hydratbildung — zu einem Oele, während ein kleiner Theil in Lösung geht[1]). Die alkoholische Lösung reagirt stark alkalisch. In Chloroformlösung ist bei $p = 2$ $[\alpha]_D = +46{,}5^0$ gefunden (Hesse). v. Miller und Rohde nehmen an, dass bei dem Uebergange des Cinchonins in Cinchotoxin (Cinchonicin) eine Aufspaltung der Kohlenstoffstickstoffbindung stattgefunden hat:



Cinchonin Cinchotoxin (Cinchonicin).

Das letztere verhält sich in der That wie eine secundäre Base. Es lässt sich methyliren und nitrosiren. Andererseits ergiebt sich die Gegenwart einer Carbonylgruppe dadurch, dass die Base ein Hydrazon bildet und sich mit Diazobenzolsulfosäure und einem Tropfen Alkali beim Stehen roth färbt. Auch in physiologischer Hinsicht bewirkt die Lösung der Kohlenstoff-Stickstoffbindung eine erhebliche Aenderung der Eigenschaften. Das Cinchotoxin und auch sein Methylderivat (Methylcinchonin) besitzen keine antipyretischen Eigenschaften mehr, haben aber an Giftigkeit ausserordentlich zugenommen und lassen sich hierbei etwa dem Digitoxin vergleichen[2]).

Von den Salzen des Cinchonicins sind das Oxalat und das saure weinsaure Salz gut krystallisirbar. Das erst genannte besitzt die Zusammensetzung $2\,C_{19}H_{22}N_2O$, $C_2H_2O_4 + 4\,H_2O$ und ist in kaltem Wasser ziemlich schwer löslich[3]).

In ätherischer Lösung lässt sich die Base durch Zufügen von Methyljodid und Umschütteln mit Sodalösung methyliren. Die erhaltene Methylverbindung, $C_{19}H_{21}N_2O(CH_3)$, ist mit dem sogenannten Methylcinchonin (S. 172), welches aus dem Cinchoninjodmethylat

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 28, I, 1064, 1071 (1895). — [2]) Ibid. 27, II, 1280 (1894); 28, I, 1056 (1895). — [3]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. 178, 256 (1875); v. Miller und Rohde, Ber. deutsch. chem. Ges. 28, I, 1065 (1895).

entsteht, identisch. Beide liefern mit Phenylhydrazin dasselbe Hydrazon. Die Methylbase schmilzt bei 74 bis 75°.

Cinchotoxinphenylhydrazon, $C_{19}H_{22}N_2(N_2H.C_6H_5)$, entsteht beim Erwärmen der Componenten in verdünnt essigsaurer Lösung auf 60 bis 70°, krystallisirt in Warzen und schmilzt bei 148°.

Bei der Nitrosirung des Cinchotoxins bildet sich ausser Nitrosocinchotoxin, $C_{19}H_{21}N_2O(NO)$ (Schmelzp. 98°), auch eine zweite Verbindung, die wahrscheinlich eine Nitroso-Isonitrosoverbindung ist [1]).

Aus Chinin durch Umlagerung entstandene isomere Basen.

(124) Die isomeren Basen, welche durch Umlagerung des Chinins gebildet werden, sind nicht so zahlreich und auch nicht so eingehend untersucht wie die Cinchonine. Ausser dem Chinidin, welches weiter unten beschrieben wird, kennt man nur ein Pseudochinin, ein Isochinin und das dem Cinchonicin entsprechende Chinicin. Beim Erhitzen des Chinins mit Salzsäure findet zwar Umlagerung statt, entsprechend dem Uebergange des Cinchonins in Allocinchonin (Apocinchonin), zugleich wird aber auch Methyl abgespalten. Das erhaltene sogenannte Apochinin ist schon oben (S. 189) besprochen worden.

Pseudochinin, $C_{20}H_{24}N_2O_2$, erhielt Skraup neben dem Nichin aus Chininhydrojodid durch Erwärmen mit Alkalien oder Kochen mit Wasser (S. 206). Es krystallisirt in Prismen vom Schmelzp. 190 bis 191°. In Aether ist es schwer löslich. Die alkoholische Lösung ist stark linksdrehend. Das bei Einwirkung von Jodwasserstoff auf Pseudochinin gebildete Additionsproduct scheint mit dem aus Chinin identisch zu sein [2]).

Unter dem Namen Isochinin haben Lippmann und Fleissner eine beim Kochen von Hydrojodchininhydrojodid mit alkoholischem Kali erhaltene, bei 186° schmelzende Base beschrieben [3]). Nach Skraup wäre dieses Isochinin keine einheitliche Verbindung, enthielte aber Pseudochinin [4]). Hesse erwähnt, dass Chinin durch Erhitzen mit verdünnter Schwefelsäure in eine isomere amorphe Base, die er auch Isochinin nennt, übergeht [5]).

Chinicin, $C_{20}H_{24}N_2O_2$, wird ganz analog dem Cinchonicin gewonnen [6]) (S. 210). Zu seiner Darstellung eignet sich vorzüglich das Chininbisulfat, welches beim Schmelzen (135°) glatt in Chinicinsulfat übergeht [7]). Die Schmelze wird in Wasser gelöst, mit Ammoniak gefällt und die Base durch Ueberführung in das Oxalat gereinigt. Nach

[1]) v. Miller und Rohde, Ber. deutsch. chem. Ges. **27**, II, 1280 (1894); **28**, I, 1066 (1895). — [2]) Monatsh. Chem. **14**, 446 (1893). — [3]) Ibid. **12**, 332 (1891). — [4]) Ibid. **14**, 452 (1893); vergl. Lippmann und Fleissner, ibid. **14**, 553 (1893). — [5]) Ann. Chem. Pharm. **243**, 149 (1888). — [6]) Pasteur, Jahresber. Chem. 1853, S. 473; Hesse, Ann. Chem. Pharm. **166**, 277 (1873); **178**, 244 (1875); **243**, 148 (1888). — [7]) Hesse, ibid. **178**, 244 (1875).

Howard kommt das Chinicin auch in den Chinarinden vor [1]). Verdünnter Essigsäure gegenüber verhält sich Chinin dem Cinchonin analog (S. 210). Das erhaltene Chinotoxin, welches noch nicht näher untersucht wurde, ist wohl mit dem Chinicin identisch [2]). Die Base scheidet sich zuerst als Oel aus, wird aber allmählich hart und schmilzt gegen 60°. Sie löst sich leicht in Alkohol und Aether, wenig in Wasser. Die Lösungen, welche keine Fluorescenz zeigen, sind rechtsdrehend. In Chloroformlösung ist, bei $p = 2$, $[\alpha]_D = + 44{,}1°$. Mit Säuren bildet das Chinicin meist gut krystallisirende Salze. Das neutrale Oxalat, $2\,C_{20}H_{24}N_2O_2$, $C_2H_2O_4 + 9\,H_2O$, löst sich nur wenig in kaltem Wasser. Gegen Oxydationsmittel verhält sich das Chinicin wie Chinin (Hesse).

Cinchonidin, $C_{19}H_{22}N_2O$.

(125) Die zwei Basen Cinchonidin und Chinidin stehen zu einander in ähnlicher Beziehung wie Cinchonin und Chinin. Sie treten beide als natürliche Alkaloide auf, können aber auch künstlich, durch Umlagerung des Cinchonins und Chinins, gewonnen werden. Sie verhalten sich chemisch wesentlich wie die letztgenannten Basen und besitzen wahrscheinlich dieselbe chemische Constitution wie diese.

Cinchonidin, kommt in verschiedenen Chinarinden vor, und wurde im Jahre 1847 von Winckler in der Maracaiborinde (*Cinchona Tucujensis*) zuerst aufgefunden und „Chinidin" genannt [3]). Leers hat die Base aus Bogotarinde (*C. lancifolia*) isolirt und näher untersucht [4]). Später ist sie auch in anderen Arten, wie *C. succirubra* und *C. officinalis*, aufgefunden worden [5]). Pasteur, welcher die Isomerie mit Cinchonin vermuthete, hat für das Alkaloid den Namen Cinchonidin vorgeschlagen und das β-Chinin Chinidin genannt [6]). Auch das von Koch isolirte, Cinchonidin genannte Alkaloid [7]) erwies sich mit dem früheren Chinidin identisch. Hesse hat die Isomerie zwischen Cinchonin und Cinchonidin experimentell festgestellt [8]) und Skraup erwies, dass beide Basen nach der Formel $C_{19}H_{22}N_2O$ zusammengesetzt sind [9]).

Dem als Nebenproduct bei der Chininfabrikation erhaltenen rohen Cinchonidin des Handels ist meistens Chinin und Homocinchonidin beigemengt. Zur Reinigung wird es wiederholt mit kaltem Aether behandelt, wobei vorzugsweise Chinin in Lösung geht, und das Ungelöste

---

[1]) Howard, Journ. chem. Soc. **24**, 61 (1871); **25**, 101 (1872). — [2]) v. Miller und Rohde, Ber. deutsch. chem. Ges. **28**, II, 1058 (1895). — [3]) Jahresber. 1847/48, S. 620. — [4]) Ann. Chem. Pharm. **82**, 147 (1852). — [5]) Hesse, Ber. deutsch. chem. Ges. **14**, II, 1890 (1881); de Vrij, Pharm. Journ. Trans. [3] **4**, 121. — [6]) Jahresber. Chem. 1853, S. 473. — [7]) Arch. Pharm. **142**, 34 (1854). — [8]) Ann. Chem. Pharm. **135**, 334 (1865). — [9]) Skraup und Vortmann, ibid. **197**, 226 (1879).

wird an Salzsäure gebunden. Die Lösung des salzsauren Salzes wird dann mit Seignettesalzlösung gefällt, der Niederschlag in Salzsäure wieder gelöst und die Base von Neuem mit Ammoniak niedergeschlagen. Das Fällen mit Seignettesalz wird, wenn nöthig, wiederholt, und dann das Cinchonidin aus Alkohol und sein Sulfat aus Wasser umkrystallisirt [1]).

Eine directe Umwandlung des Cinchonins in Cinchonidin findet statt beim Kochen desselben mit Amylalkohol und Kali. Nach 15 bis 16 Stunden wurden bei dieser Behandlung 5 Proc. des Cinchonins umgewandelt [2]).

Das Cinchonidin krystallisirt in grossen trimetrischen Prismen, über deren Schmelzpunkt verschiedene Angaben vorliegen. Nach Hesse schmilzt die Base bei 202 bis 202,8° [3]). Die Löslichkeit des Cinchonidins in kaltem Wasser ist eine sehr geringe, auch in heissem Wasser löst es sich nur wenig. Bei 15° erfordert es zur Lösung 188 Thle. Aether und bei 13° 16,3 Thle. Alkohol (Hesse). Das Cinchonidin ist linksdrehend, und zwar ist für die Lösung in einem Gemisch aus 2 Vol. Chloroform und 1 Vol. Alkohol, bei $p = 1$, 1 bis 2,1 und $t = 17{,}8°$, $[\alpha]_D = -107{,}9°$. Die Lösungen zeigen keine Fluorescenz (Lenz, Hesse).

Bei der Oxydation verhält sich Cinchonidin wesentlich wie Cinchonin. Von Chromsäure wird es schwerer angegriffen und liefert weniger Cinchoninsäure. Mit Kaliumpermanganat entsteht zunächst Cinchotenidin und dann weiter Oxalsäure, Kohlensäure und Ammoniak [4]).

Durch Natrium und Alkohol wird Cinchonidin in ein Tetrahydroderivat übergeführt. Wie das Cinchonin wandelt sich auch das Cinchonidin beim Erhitzen mit etwas Schwefelsäure auf 130° oder mit Glycerin auf 200° in Cinchonicin um (s. S. 210), während Erhitzen mit Salzsäure auf 140 bis 150° zu Apocinchonidin, neben etwas Homocinchonidin, führt. Zugleich findet Salzsäureaddition an die erstgenannte Base statt [5]). Phosphorpentachlorid führt auch das Cinchonidin in ein Chlorid, $C_{19}H_{21}ClN$, über, welches durch Reduction mit Eisenfeile und Schwefelsäure die sauerstofffreie Base Desoxycinchonidin, $C_{19}H_{22}N_2$, liefert [6]).

Aehnlich dem Cinchonin und Chinin bildet das Cinchonidin mit Säuren neutrale, saure und zweifach saure Salze. Sie sind in grosser Anzahl dargestellt und beschrieben worden.

---

[1]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. **135**, 333 (1865); **205**, 196 (1880). — [2]) Königs und Husmann, Ber. deutsch. chem. Ges. **29**, II, 2185 (1896). — [3]) Ann. Chem. Pharm. **258**, 140 (1890); vergl. Lenz, Zeitschr. anal. Chem. **27**, 563 (1888). — [4]) Skraup, Ann. Chem. Pharm. **201**, 300 (1880); Hoogewerff und van Dorp, ibid. **204**, 84 (1880); Skraup und Vortmann, ibid. **197**, 237 (1879); Weidel, Jahresber. Chem. 1875, S. 772. — [5]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. **205**, 327 (1880). — [6]) Königs, Ber. deutsch. chem. Ges. **29**, I, 373 (1896).

Das gewöhnliche Cinchonidinhydrochlorid, $C_{19}H_{22}N_2O$, HCl + H_2O, durch Neutralisation gewonnen, krystallisirt in charakteristischen Doppelpyramiden des monoklinen Systems. Es löst sich bei 20° in 20 Thln. Wasser und ist in Alkohol leicht löslich. Aus übersättigter Lösung scheidet sich das Salz mit 2 Mol. Wasser in seideglänzenden Prismen ab [1]).

Das neutrale Cinchonidinsulfat, $2C_{19}H_{22}N_2O$, H_2SO_4 + $6H_2O$, krystallisirt beim Erkalten seiner wässerigen Lösung in langen, glänzenden Nadeln aus, welche an der Luft unter Verlust von 1 Mol. Wasser verwittern. Aus Alkohol krystallisirt das Sulfat mit 2 Mol. Wasser. Das wasserfreie Salz löst sich bei 10° in 97,5 Thln. Wasser [2]). Das saure Sulfat, $C_{19}H_{22}N_2O.H_2SO_4$ + $5H_2O$, löst sich leicht in Wasser [3]), während das zweifach saure Sulfat (Tetrasulfat), $C_{19}H_{22}N_2O$, $2H_2SO_4$ + H_2O, sich nur langsam in kaltem Wasser löst (Hesse).

Cinchonidinoxalat, $2C_{19}H_{22}N_2O$, $C_2H_2O_4$ + $6H_2O$, krystallisirt in langen, asbestartigen Nadeln, die in Wasser ziemlich schwer löslich sind (Leers, Hesse). Cinchonidintartrat, $2C_{19}H_{22}N_2O$, $C_4H_6O_4$ + $2H_2O$, durch Fällung der Cinchonidinsalzlösungen mit Seignettesalz gewonnen, löst sich nur wenig in Wasser und ist im Ueberschuss des Fällungsmittels fast unlöslich [4]). Wegen dieser Eigenschaft des Salzes wird das Cinchonidin von anderen Chinabasen durch Seignettesalzlösung getrennt (s. oben).

Wie die übrigen Chinabasen bildet auch Cinchonidin sogenannte Aciperjodide (vergl. S. 172, 183), welche in grosser Anzahl von Jörgensen dargestellt wurden. Aus dem Sulfate wurden unter anderen gewonnen solche von der Zusammensetzung: $4C_{19}H_{22}N_2O$. $2H_2SO_4$. 3 HJ . J_6 + $4H_2O$ und $2C_{19}H_{22}N_2O.H_2SO_4$. HJ . J_4 + H_2O [5]).

Aus einer Aetherlösung von Chinin und Cinchonidin krystallisirt nach Hesse eine Verbindung der beiden Basen aus im Verhältniss $C_{20}H_{24}N_2O_2$, $2C_{19}H_{22}N_2O$, in Form glasglänzender, in Aether schwer löslicher Rhomboëder. Die Verbindung existirt auch in Salzen. Durch genaue Neutralisation mit verdünnter Schwefelsäure entsteht das Sulfat, $C_{20}H_{24}N_2O_2.H_2SO_4$, $2[C_{19}H_{22}N_2O.H_2SO_4]$ + $20H_2O$, welches beim Erkalten der warmen Lösung in langen Nadeln sich abscheidet. Versucht man das Salz aus kochendem Wasser umzukrystallisiren, so scheidet

---

[1]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. **135**, 333 (1865); **166**, 240 (1873); **176**, 325 (1875); Schuster, Monatsh. Chem. **14**, 574 (1893). — [2]) Hesse, loc. cit.; Leers, Ann. Chem. Pharm. **82**, 147 (1852); Hesse, Ber. deutsch. chem. Ges. **10**, II, 2155 (1877); **14**, II, 1888 (1881); Derselbe, Ann. Chem. Pharm. **205**, 197 (1880). — [3]) Leers, ibid. **82**, 147 (1852); Hesse, ibid. **135**, 325 (1865). — [4]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. **147**, 241 (1868). — [5]) Journ. prakt. Chem. [2], **14**, 213, 356 (1876); **15**, 65 (1877).

sich ein chininreicheres Salz aus, während eine entsprechend grössere Menge Cinchonidin in der Mutterlauge bleibt[1]).

Werden Cinchonidin und Phenol in verdünntem Alkohol gelöst, so krystallisiren beim Abdampfen Molecularverbindungen der Componenten aus. Es wurde erhalten ein Semiphenolcinchonidin, $2\,C_{19}H_{22}N_2O$, C_6H_6O, und ein Sesquiphenolcinchonidin, $2\,C_{19}H_{22}N_2O$, $3\,C_6H_6O$, welche glasglänzende, luftbeständige Krystalle bilden, die beim Erwärmen Phenol abgeben[2]).

Auch das Cinchonidin verbindet sich mit einem und zwei Moleculen Alkyljodid. Das Cinchonidinmethyljodid, $C_{19}H_{12}N_2O$, CH_3J, entsteht schon in der Kälte beim Stehen einer Lösung der Componenten in Alkohol. Es krystallisirt in feinen, farblosen Nadeln vom Schmelzp. 248°. Beim Erhitzen der Base mit Methyljodid auf 100° resultirt Dimethylcinchonidinjodid, $C_{19}H_{22}N_2O$, $2\,CH_3J$, in Form bernsteingelber Prismen. Aus dem erstgenannten Jodid gewinnt man mit Kalilauge das sogenannte Methylcinchonidin, $C_{19}H_{21}N_2O(CH_3)$[3]). Da nun das in gleicher Weise aus Cinchoninmethyljodid gewonnene „Methylcinchonin" sich als Methylcinchonicin erwiesen hat (S. 211) und Cinchonidin sich unter denselben Umständen wie Cinchonin in Cinchonicin umlagert (S. 214), so muss man annehmen, dass auch die aus Cinchonidinmethyljodid erhaltene Methylbase Methylcinchonicin ist. Der angegebene Schmelzpunkt (75 bis 76°) fällt in der That mit dem des letzteren (74°) fast zusammen.

Wie bei Cinchonin sind auch hier zwei Aethyljodidverbindungen erhalten worden, je nachdem das Jodid sich an den einen oder den anderen stickstoffhaltigen Kern der Base anlagert (s. S. 173). Das direct aus den Componenten gewonnene α-Cinchonidinjodäthylat, $C_9H_6N.C_{10}H_{16}ON.C_2H_5J$, krystallisirt in hellgelben, monoklinen Tafeln vom Schmelzp. 249°[4]). Wird Cinchonidinhydrojodid mit Aethyljodid und Alkohol auf 100° erhitzt, und das Product mit Ammoniak zerlegt, so resultirt das β-Cinchonidinjodäthylat, $C_9H_6N(C_2H_5J).C_{10}H_{16}ON$, welches in gelben, bei 175° schmelzenden Nadeln krystallisirt und bei 175° schmilzt. Diese Verbindung reagirt im Gegensatz zu der vorgenannten alkalisch[5]). Das Cinchonidindijodäthylat, $C_{19}H_{22}N_2O$, $2\,C_2H_5J$, bildet rothgelbe Krystalle[6]). Aus dem α-Jodäthylat wird beim Kochen mit Kalilauge eine als Aethylcinchonidin, $C_{19}H_{21}N_2O(C_2H_5)$, bezeichnete Base gebildet, welche bei 90° schmilzt[7]), während

---

[1]) Ann. Chem. Pharm. 243, 136 (1888). — [2]) Ibid. 182, 160 (1876). — [3]) Stahlschmidt, ibid. 90, 221 (1854); Claus und Bock, Ber. deutsch. chem. Ges. 13, II, 2191 (1880). — [4]) Claus und Dannenbaum, ibid. 13, II, 2188 (1880); Ann. Chem. Pharm. 269, 257 (1892); Skraup und Konek v. Norwall, Monatsh. Chem. 15, 46 (1894). — [5]) Skraup und Konek v. Norwall, loc. cit. — [6]) Claus, Ann. Chem. Pharm. 267, 258 (1892). — [7]) Claus und Dannenbaum, Ber. deutsch. chem. Ges. 13, 2189 (1880).

der Schmelzpunkt des Aethylcinchonins (Aethylcinchonicins) zu 49 bis 50° angegeben wird (S. 174).

Das Cinchonidinchlorbenzylat, $C_{19}H_{22}N_2O$, $C_7H_7Cl + H_2O$, wird ganz ähnlich der entsprechenden Cinchoninverbindung gewonnen (S. 174) und krystallisirt in glänzenden Octaëdern. Bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat liefert es Benzyldioxycinchotenidin, $C_{18}H_{19}(C_7H_7)N_2O_5$. Mit Kalihydrat giebt das Chlorbenzylat eine ölige, Benzylcinchonidin, $C_{19}H_{21}N_2O(C_7H_7)$, genannte Base [1]).

Essigsäureanhydrid führt das Cinchonidin in Acetylcinchonidin, $C_{19}H_{21}N_2O(C_2H_3O)$, über, ein sprödes, bei 42° schmelzendes Pulver [2]).

Beim Eintragen von Brom in eine Lösung von Cinchonidin in Schwefelkohlenstoff entsteht das bromwasserstoffsaure Salz eines Dibromcinchonidins, $C_{19}H_{20}Br_2N_2O$, welches durch Kochen mit Kalilauge in Dioxycinchonidin, $C_{19}H_{20}(OH)_2N_2O$, übergeführt wird [3]).

Das Cinchonidintetrasulfat lässt sich bei Einwirkung von Essigsäureanhydrid in eine Cinchonidinsulfosäure, $C_{19}H_{21}N_2O(SO_3H)$, überführen, die mit 1 Mol. H_2O krystallisirt, in heissem Wasser schwer löslich ist und bei 225° schmilzt [4]).

Tetrahydrocinchonidin, $C_{19}H_{26}N_2O$, erhielt Konek v. Norwall durch Reduction des Cinchonidins mit Amylalkohol und Natrium in Form eines schweren, ätherlöslichen Oeles. Wie beim Cinchonin hat die Wasserstoffaufnahme am Pyridinkerne des Chinolinrestes stattgefunden. Durch Nitrosirung entsteht das Tetrahydrocinchonidinnitrosonitrit, $C_{19}H_{25}N_2O(NO)$, HNO_2, das in gelben, glänzenden Nadeln, deren Schmelz- und Zersetzungspunkt bei 192 und 193° liegt, sich abscheidet. Dieses Nitrosonitrit ist deutlich verschieden von der entsprechenden Verbindung aus Cinchonin [5]).

Wird Cinchonidin mit Jodwasserstoffsäure (spec. Gew. 1,7) erhitzt, so resultirt das Hydrojodcinchonidinhydrojodid (Trihydrojodcinchonidin), $C_{19}H_{23}JN_2O$, 2HJ, welches mit alkoholischem Ammoniak in die freie Jodbase, Hydrojodcinchonidin, $C_{19}H_{23}JN_2O$, übergeht. Dieses schmilzt bei 184° und liefert bei Zersetzung mit alkoholischem Kali β-Cinchonidin und bei der Einwirkung von Silbernitrat γ-Cinchonidin [6]) (s. unten).

Cinchonidinchlorid, $C_{19}H_{21}ClN = C_9H_6N \cdot C_{10}H_{15}ClN$, lässt sich in ganz ähnlicher Weise wie Cinchoninchlorid (S. 191) und Chininchlorid (S. 192) gewinnen. Die aus dem salzsauren Salze mit Ammoniak freigemachte Chlorbase schmilzt bei 108 bis 109°. Durch Kochen mit alkoholischem Kali bildet sich eine chlorfreie Base, die zuerst als

---

[1]) Claus, Ann. Chem. Pharm. **269**, 247, 250 (1892). — [2]) Hesse, ibid. **205**, 319 (1880). — [3]) Skalweit, ibid. **172**, 103 (1874). — [4]) Hesse, ibid. **267**, 142 (1892). — [5]) Ber. deutsch. chem. Ges. **29**, I, 802 (1896). — [6]) Neumann, Monatsh. Chem. **13**, 651 (1892).

Cinchoniden bezeichnet wurde[1]), sich aber mit dem Cinchen vollständig identisch erwies (S. 193):

$$\underset{\text{Cinchonidinchlorid}}{C_9H_6N.C_{10}H_{15}ClN} = \underset{\text{Cinchen.}}{C_9H_6N.C_{10}H_{14}N} + HCl$$

Wird das Chlorid mit Eisenfeile und verdünnter Schwefelsäure reducirt, so resultirt das Desoxycinchonidin, $C_{19}H_{22}N_2$. Dieses krystallisirt schön aus Aether oder aus heissem Ligroin in farblosen Tafeln vom Schmelzp. 61°[2]). Das Jodmethylat des Desoxycinchonidins, $C_{19}H_{22}N_2$, CH_3J, liefert, mit verdünnter Natronlauge behandelt, Methyldesoxycinchonin[3]) (S. 192).

Cinchotenidin, $C_{18}H_{20}N_2O_3 + 3H_2O$, entsteht ganz analog dem Cinchotenin (S. 204) bei der Oxydation des Cinchonidins und auch des Homocinchonidins mit Kaliumpermanganat. Es wird hierbei ein Kohlenstoffatom als Ameisensäure abgespalten:

$$C_{19}H_{22}N_2O + 4O = C_{18}H_{20}N_2O_3 + CH_2O.$$

Die Verbindung krystallisirt aus Alkohol in fadenförmigen Krystallen, die unter Zersetzung bei 256° schmelzen und in kaltem Wasser schwer, in heissem leichter löslich sind. In verdünnten Säuren löst sich das Cinchotenidin unter Salzbildung, aber auch von Alkalien wird es leicht aufgenommen[4]). Bei der Oxydation mit Chromsäure liefert das Cinchotenidin Cinchoninsäure und Cincholoiponsäure[5]). Es besitzt allem Anscheine nach dieselbe Constitution wie Cinchotenin (S. 204)

Durch Umlagerung gebildete Isomere des Cinchonidins.

(126) Das durch Anlagerung von Jodwasserstoff an Cinchonidin gebildete Hydrojodcinchonidin (S. 217) liefert bei der Wiederabspaltung des Jodwasserstoffs nicht das ursprüngliche Cinchonidin, sondern eine mit demselben isomere Base. Und je nachdem Aetzkali oder Silbernitrat einwirkt, ist das Abspaltungsproduct wiederum verschieden.

β-Cinchonidin, $C_{19}H_{22}N_2O$, ist das einzige Product bei der Behandlung des Hydrojodcinchonidins mit alkoholischem Kali. Die in Aether sehr schwer lösliche Base schmilzt bei 244° und liefert mit Jodwasserstoff wieder das ursprüngliche Hydrojodcinchonidin. Die Salze des β-Cinchonidins sind von denen des Cinchonidins völlig verschieden.

Wendet man bei der Zersetzung des Hydrojodids oder des Trihydrojodcinchonidins Silbernitrat an, so bildet sich eine mit der vorgenannten nicht identische Base, γ-Cinchonidin, deren Schmelzpunkt bei 238° liegt. Sie unterscheidet sich von dem β-Cinchonidin auch durch

---

[1]) Comstock und Königs, Ber. deutsch. chem. Ges. **17**, II, 1986 (1894). — [2]) Königs, ibid. **29**, I, 373 (1896). — [3]) Königs und Höppner, ibid. **31**, II, 2355 (1898). — [4]) Skraup und Vortmann, Ann. Chem. Pharm. **197**, 235 (1879); Hesse, Ber. deutsch. chem. Ges. **14**, II, 1892 (1881). — [5]) Schniderschitsch, Monatsh. Chem. **10**, 54 (1889).

verschiedene Löslichkeit des Pikrats und anderer analog zusammengesetzter Salze [1]).

Als Isocinchonidin, $C_{19}H_{22}N_2O$, bezeichnet Hesse eine Base, die er bei Behandlung des Cinchonidins mit concentrirter Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur erhielt. Es löst sich schwer in Aether, leicht in Alkohol und krystallisirt in Blättchen, die bei 235° schmelzen [2]).

Apocinchonidin, $C_{19}H_{22}N_2O$, ist das von Hesse erhaltene Umlagerungsproduct beim Erhitzen von Cinchonidin und auch Homocinchonidin (siehe unten) mit Salzsäure auf 140 bis 150° und entspricht somit Apocinchonin und Apochinin. Bei der Reaction bilden sich auch geringe Mengen von Homocinchonidin, die bei weiterem Erhitzen mit Salzsäure in Apocinchonidin übergehen. Da sich das Apocinchonidin in mässig verdünntem Alkohol äusserst schwer löst, so bietet die Reindarstellung desselben keine Schwierigkeit. Es krystallisirt aus heissem Alkohol in kleinen, glänzenden Blättchen, die auch in Aether schwer löslich sind und schmilzt bei 225°. Wie das Cinchonidin dreht es die Ebene des polarisirten Lichtes nach links und zwar etwas stärker als dieses. Das Hydrochlorid und neutrale Sulfat des Apocinchonidins sind amorph und in Wasser leicht löslich.

Wirkt hoch concentrirte Salzsäure auf die Apobase ein, so entsteht das Additionsproduct Hydrochlorapocinchonidin, $C_{19}H_{23}ClN_2O$, welches daher auch direct aus Cinchonidin gewonnen werden kann. Die freie Hydrochlorbase kann aus ihrem Hydrochlorid und Sulfat mit Ammoniak ausgeschieden werden und krystallisirt aus kochendem Alkohol in seideglänzenden Blättchen vom Schmelzpunkt 200°. Das Hydrochlorid besitzt die Zusammensetzung $C_{19}H_{23}ClN_2O$, $2HCl$ [3]).

Homocinchonidin, $C_{19}H_{22}N_2O$, wurde schon zeitig beobachtet und anfänglich für Chinin, später häufig für Aricin gehalten. Hesse hat es zuerst bestimmter charakterisirt. Es begleitet das Cinchonidin in vielen Chinarinden, aber seine Menge ist meistens sehr gering. In grösserer Menge findet es sich in der Rinde von *Cinchona rosulenta* und in einigen sogenannten Carthagenarinden vor [4]). Am reichlichsten ist das Alkaloid in einigen rothen südamerikanischen Rinden beobachtet worden. Bei der Darstellung des Cinchonidinsulfats bleibt es hauptsächlich in der Mutterlauge. Aus dieser scheidet sich ein gallertartiges Sulfat aus, welches das Homocinchonidinsulfat enthält und aus dem dieses durch weiteres Umkrystallisiren rein erhalten werden kann [5]). Auch auf künstlichem Wege, durch Umlagerung des Cinchonidins, kann das Homocinchonidin gewonnen werden. Beim Erhitzen des Cinchonidins mit Salzsäure auf 140° bildet sich neben Apocincho-

[1]) Neumann, Monatsh. Chem. **13**, 655 (1892). — [2]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. **243**, 149 (1888). — [3]) Hesse, ibid. **205**, 327, 346 (1880). — [4]) Derselbe, ibid. **205**, 203 (1880). — [5]) Derselbe, Ber. deutsch. chem. Ges. **14**, II, 1891 (1881).

nidin auch Homocinchonidin, welches als das primäre Umlagerungsproduct anzusehen ist [1]). Beim Erhitzen des Cinchonidins mit verdünnter Schwefelsäure auf 140° geht die Reaction nicht über das Homocinchonidin hinaus, welches also hierbei reichlich erhalten wird [2]).

Das genannte Alkaloid krystallisirt aus Alkohol in kurzen Prismen oder Blättchen, die bei 207,6° schmelzen. Es löst sich leicht in Wasser, schwieriger in Aether und ist wie das Cinchonidin linksdrehend. Die beiden Basen und ihre Salze zeigen in saurer Lösung ein verschieden grosses Drehungsvermögen. In Bezug auf das chemische Verhalten der letztgenannten Base ist zu bemerken, dass sie mit Salzsäure erhitzt in Apocinchonidin (S. 219) übergeht und dass beim wiederholten Umkrystallisiren aus verdünnter Schwefelsäure eine Rückverwandlung in Cinchonidin stattfindet (Hesse). Durch Oxydation mit Kaliumpermanganat entsteht Cinchotenidin (S. 218) [3]).

Das Homocinchonidin bildet mit Säuren wohl charakterisirte Salze. Sie zeigen grosse Aehnlichkeit mit den entsprechenden Cinchonidinsalzen. Das Sulfat, $(C_{19}H_{22}N_2O)_2$, $H_2SO_4 + 6H_2O$, scheidet sich aus heisser wässeriger Lösung meistens als eine gallertartige, aus sehr dünnen Nadeln bestehende Masse aus. Es ist bei 22° etwas schwerer löslich in Wasser als das Cinchonidinsulfat, während bei 30° die beiden Sulfate die gleiche Löslichkeit besitzen [4]).

Das Acetylhomocinchonidin, $C_{19}H_{21}N_2O(C_2H_3O)$, ist dem Acetylderivat des Cinchonidins sehr ähnlich [5]).

Chinidin oder Conchinin, $C_{20}H_{24}N_2O_2$.

(127) Im Jahre 1828 glaubte Sertürner in der rothen und gelben Chinarinde ein amorphes Alkaloid entdeckt zu haben, das er Chinoidin nannte. Dieses durch Ausfällen der dunkeln Mutterlaugen von der Chininbereitung mit Ammoniak, Natriumcarbonat oder Natriumhydrat erhaltene Präparat fand als geschätztes Surrogat für Chinin in der Medicin Anwendung. Das Chinoidin erwies sich jedoch als kein reiner Körper, sondern als ein Gemenge verschiedener Chinabasen [6]). Van Heijningen isolirte aus demselben ein schön krystallisirendes Alkaloid, welches er β-Chinin nannte [7]). Später beobachtete Pasteur dieselbe Base im käuflichen Cinchoninsulfat, erkannte sie als isomer mit Chinin und nannte sie Chinidin, während er für das von Winckler unter diesem Namen beschriebene mit Cinchonin isomere Alkaloid den Namen Cinchonidin vorschlug [8]). Hesse führte die Be-

[1]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. **205**, 327 (1880); **258**, 142 (1890). — [2]) Ibid. **243**, 148 (1888); **258**, 140 (1890). — [3]) Skraup und Vortmann, ibid. **197**, 235 (1879). — [4]) Hesse, ibid. **205**, 207 (1880); Ber. deutsch. chem. Ges. **14**, II, 1892 (1881). — [5]) Derselbe, Ann. Chem. Pharm. **205**, 320 (1880). — [6]) Husemann und Hilger, Pflanzenstoffe, S. 1494. — [7]) Ann. Chem. Pharm. **72**, 302 (1849). — [8]) Compt. rend. **36**, 26 (1853).

nennung Conchinin für das Chinidin ein[1]), ein Name, der öfters neben dem letztgenannten gebraucht wird.

Das Chinidin findet sich in den meisten echten Chinarinden, insbesondere in den Pitayorinden (*Cinchona pitayensis*), die nach Hesse bis zu 1,6 Proc. davon enthalten, ausserdem auch in *Cinchona amygdalifolia*, *C. ovata* und *C. Calisaya*. In einer cultivirten Calisayarinde aus Java fand Hesse 3,18 Proc. Chinidin, während Chinin und Cinchonidin in derselben vollständig fehlten[2]).

Das Chinidin wird vortheilhaft aus dem Chinoidin dargestellt. Zu diesem Zwecke wird dieses mit Aether erschöpfend ausgezogen, der Aether verdunstet, der Rückstand in verdünnter Schwefelsäure gelöst, die Lösung mit Ammoniak neutralisirt und mit Seignettesalz gefällt, wobei wesentlich Chinin und Cinchonidin als weinsaure Salze gefällt werden. Das Filtrat wird dann mit Wasser verdünnt und mit Kaliumjodid das Chinidin als jodwasserstoffsaures Salz ausgefällt[3]).

Das Alkaloid krystallisirt aus weingeistiger Lösung in grossen, glänzenden Prismen mit $2^1/_2$ Mol. H_2O, die an der Luft verwittern unter Abgabe von $^1/_2$ Mol. Wasser. Die aus Aether erhaltenen Krystalle enthalten 2 und die aus kochendem Wasser nur $1^1/_2$ Mol. Wasser[4]). Aus absolut alkoholischer Lösung scheidet sich das Chinidin in Prismen aus, welche die Zusammensetzung $C_{20}H_{24}N_2O_2 + C_2H_6O$ besitzen. Aehnliche Verbindungen geht die Base auch mit anderen Alkoholen ein[5]). Das getrocknete Chinidin schmilzt bei 171,5°[6]). Zur Lösung erfordert die Base bei 15° 2000 Thle. und bei 100° 750 Thle. Wasser. In Alkohol und Aether ist sie verhältnissmässig leicht löslich[7]). Die Lösungen des Chinidins drehen nach rechts. In einem Gemisch aus 1 Vol. Alkohol und 2 Vol. Chloroform ist bei $p = 1{,}06$ und $t = 17°$ $[\alpha]_D = +274{,}7°$[8]). Die schwefelsaure Lösung fluorescirt blau. Mit Chlor und Ammoniak giebt das Chinidin die öfters erwähnte Chininreaction (vergl. S. 180). Die nahen Beziehungen zu der letztgenannten Base ergeben sich daraus, dass das Chinidin beim Erhitzen mit verdünnter Schwefelsäure auf 100° oder mit Glycerin auf 180° in Chinicin (S. 212) übergeht. Auch gegen Oxydationsmittel verhalten sich die beiden Basen gleich. Durch Reduction mit Natrium und Amylalkohol entsteht ein Tetrahydrochinidin und Phosphorchlorid liefert ein Chinidinchlorid, welches durch Reduction sich in Desoxychinidin verwandelt. Mit starker Salzsäure erhitzt, liefert das Chinidin Apochinidin, welches dem Apochinin entspricht.

[1]) Ann. Chem. Pharm. **146**, 357 (1868). — [2]) Ibid. **166**, 232 (1873); **174**, 337 (1874). — [3]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. **146**, 358 (1868); **166**, 236 (1873); vergl. de Vrij, Chem. Centralbl. 1872, S. 152. — [4]) Hesse, Ber. deutsch. chem. Ges. **10**, 2154 (1877); vergl. Mylius, ibid. **19**, I, 1773 (1886). — [5]) Mylius, ibid. **19**, I, 1773 (1886). — [6]) Lenz, Zeitschr. analyt. Chem. **27**, 571 (1888). — [7]) Van Hejningen, loc. cit. — [8]) Lenz, loc. cit.; vergl. Hesse, Ann. Chem. Pharm. **176**, 223 (1875); **182**, 139 (1876); Oudemans, ibid. **182**, 48 (1876).

Mit Säuren bildet das Chinidin meist gut krystallisirende Verbindungen, welche den entsprechenden Cinchoninsalzen näher stehen als den Chininsalzen.

Neutrales Chinidinhydrochlorid, $C_{20}H_{24}N_2O_2$, $HCl + 2H_2O$, wird in langen, asbestartigen Prismen erhalten, die sich leicht in Alkohol und heissem Wasser lösen. In kaltem Wasser dagegen ist es das am schwersten lösliche unter den Hydrochloriden der Chinabasen.

Neutrales Chinidinsulfat, $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2$, $H_2SO_4 + 4H_2O$, krystallisirt in zarten Prismen, die in kaltem Wasser nur eine geringe Löslichkeit zeigen. Das neutrale Chinidintartrat, $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2$, $C_4H_6O_6 + 2H_2O$, wird durch Behandlung mit Weinsäure in das Bitartrat, $C_{20}H_{24}N_2O_6$, $C_4H_6O_6 + 6H_2O$, übergeführt, welches zur Lösung bei 10° 400 Thle. Wasser erfordert [1]).

Mit Chinin geht Chinidin eine Verbindung ein, die aus Aether in Nadeln von der Zusammensetzung $C_{20}H_{24}N_2O_2$, $C_{20}H_{24}N_2O_2 + 2^1/_2H_2O$ krystallisirt [2]).

Schon in der Kälte verbindet sich Chinidin mit Methyljodid zu Chinidinjodmethylat, $C_{20}H_{24}N_2O_2$, CH_3J, welches aus kochendem Wasser und Weingeist mit 1 Mol. H_2O in glänzenden Nadeln krystallisirt. Wird diese Verbindung mit Alkali gekocht, so resultirt ein in Aether lösliches, wasserunlösliches Oel, Methylchinidin, $C_{20}H_{23}N_2O_2(CH_3)$, welches wohl mit dem Methylchinin (Methylchinicin) identisch ist (S. 185). Das Chinidinjodäthylat, $C_{20}H_{24}N_2O_2$, C_2H_5J, liefert unter ähnlichen Umständen das sog. Aethylchinidin, $C_{20}H_{23}N_2O_2(C_2H_5)$, welches auch nur in Form eines Oeles bekannt ist. Durch Silberoxyd werden die Jodalkylate in wasserlösliche, stark alkalische quaternäre Ammoniumbasen übergeführt. Ausser den Monoalkylaten sind auch Dijodalkylate, wie Chinidindijodmethylat, $C_{20}H_{24}N_2O_2$, $2CH_3J$, bekannt. Sie sind gelb gefärbt [3]).

Acetylchinidin, $C_{20}H_{23}N_2O_2(C_2H_3O)$, in gewöhnlicher Weise dargestellt, ist vollkommen amorph und liefert beim Verseifen wieder Chinidin [4]).

Tetrahydrochinidin, $C_{20}H_{28}N_2O_2$, wie die übrigen tetrahydrirten Chinabasen gewonnen, ist ein rothbraunes Oel und bildet mit salpetriger Säure ein Nitrosonitrit (siehe S. 175) [5]).

Hydrojodchinidin, $C_{20}H_{25}JN_2O_2$. Wenn Chinidin mit concentrirter Jodwasserstoffsäure kurz erwärmt und dann stehen gelassen

---

[1]) Stenhouse, Ann. Chem. Pharm. **129**, 15 (1864); Hesse, ibid. **146**, 362 (1868); **176**, 225 (1874); Oudemans, ibid. **182**, 53 (1876). — [2]) Wood und Barret, Jahresber. 1883, S. 1347; Hesse, Ann. Chem. Pharm. **243**, 146 (1888). — [3]) Stahlschmidt, Ann. Chem. Pharm. **90**, 221 (1854); Stenhouse, ibid. **129**, 20 (1864); Claus, ibid. **269**, 232 (1892). — [4]) Hesse, ibid. **205**, 318 (1880). — [5]) Konek v. Norwall, Ber. deutsch. chem. Ges. **29**, I, 804 (1896).

wird, so resultirt Hydrojodchinidindihydrojodid, $C_{20}H_{25}JN_2O_2$, 2 HJ, welches durch alkoholisches Ammoniak in das Monohydrojodid [1]) und durch wässeriges Ammoniak in die freie Base, das Hydrojodchinidin, übergeführt wird. Dieses, das eigentliche Additionsproduct des Chinidins mit Jodwasserstoff, krystallisirt aus Alkohol in Prismen und schmilzt bei 205 bis 206° [2]).

Chinidinchlorid, $C_{20}H_{23}N_2OCl$, wie die übrigen Chloride der Chinabasen gewonnen, scheidet sich aus einem Gemisch von Benzol und Aether in gut ausgebildeten Krystallen aus, die bei 131 bis 132° schmelzen. Durch Kochen mit alkoholischem Kali wird das Chlorid in Chinen (S. 195) übergeführt [3]).

Durch Reduction des Chlorids in üblicher Weise (S. 192) entsteht Desoxychinidin (Desoxyconchinin), $C_{20}H_{24}N_2O$, welches aus Aether mit 2 Mol. H_2O krystallisirt und bei 80 bis 82° schmilzt. Stark verdünnte Lösungen von Desoxychinidin zeigen eine intensive, schön violettblaue Fluorescenz [4]).

Chitenidin, $C_{19}H_{22}N_2O_4$, entsteht wie die übrigen „Tenine" (Chitenin etc.) durch Oxydation des betreffenden Alkaloids, hier Chinidin, mit Kaliumpermanganat (vergl. S. 204). Aus heissem Wasser oder verdünntem Alkohol erhält man es in Form dünner Blättchen, die 2 Mol. Krystallwasser enthalten. Es schmilzt unter totaler Zersetzung bei 246°. Die Lösung in verdünnter Schwefelsäure fluorescirt blau, jedoch wird die Fluorescenz durch Zusatz von Salzsäure wieder zum Verschwinden gebracht [5]). Durch weitere Oxydation (mit Chromsäure) liefert Chitenidin Chininsäure und Cincholoiponsäure.

Claus hat als Aethylchitenidin, $C_{19}H_{21}N_2O_4(C_2H_5)$, eine Verbindung beschrieben, die bei Oxydation der aus Chinidinjodäthylat erhaltenen Ammoniumbase (siehe oben) mit Permanganatlösung entsteht. Der Schmelzpunkt des Körpers liegt bei 287°, also 40° höher als der des Chitenidins [6]).

Apochinidin (Apoconchinin), $C_{19}H_{22}N_2O_2$, von Hesse erhalten, entspricht dem Apochinin und entsteht in gleicher Weise wie dieses durch Erhitzen von Chinidin oder Chinidinsulfat mit Salzsäure auf 140 bis 150°, wobei Methylchlorid abgespalten wird:

$$CH_3O.C_{19}H_{21}N_2O + HCl = HO.C_{19}H_{21}N_2O + CH_3Cl.$$

Es stellt ein amorphes Pulver dar, welches 2 Mol. H_2O enthält und bei 120° wasserfrei wird. Der Schmelzpunkt der getrockneten Base liegt bei 137°. Wie Apochinin liefert es mit Essigsäureanhydrid

---

[1]) Schubert u. Skraup, Monatsh. Chem. **12**, 668 (1891). — [2]) Lippmann und Fleissner, ibid. **13**, 432 (1892). — [3]) Comstock und Königs, Ber. deutsch. chem. Ges. **18**, I, 1223 (1885). — [4]) Königs, ibid. **28**, III, 3147 (1895). — [5]) Forst und Böhringer, ibid. **15**, II, 1659 (1882). — [6]) Ann. Chem. Pharm. **269**, 238 (1892).

ein Diacetylderivat, $C_{19}H_{20}N_2O_2(C_2H_3O)_2$. Mit sehr concentrirter Salzsäure erhitzt, nimmt auch das Apochinidin ein Molecul Salzsäure auf. Das Hydrochlorapochinidin, $C_{19}H_{23}ClN_2O_2 + 2H_2O$, scheidet sich aus kochendem Wasser krystallinisch aus und schmilzt bei 164° [1]. Mit Jodwasserstoff auf 100° erhitzt, wird das Chinidin in Hydroapojodchinidinhydrojodid, $C_{19}H_{23}JN_2O_2$, HJ, durch Umlagerung des primär gebildeten Additionsproductes (siehe oben) übergeführt [2].

Das einzig bekannte Umlagerungsproduct des Chinidins ist Isochinidin (Isoconchinin), $C_{20}H_{24}N_2O_2$, welches nach Hesse entsteht, wenn concentrirte Schwefelsäure auf Chinidinsulfat bei gewöhnlicher Temperatur einwirkt. Die freie Base krystallisirt aus Aether in langen Nadeln. Das Sulfat besitzt die Zusammensetzung $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2$, $H_2SO_4 + 8H_2O$ [3].

Cupreïn, $C_{19}H_{22}N_2O_2$.

(128) Das Vorkommen eines besonderen, dem Chinin ähnlichen Alkaloids in der Rinde aus *Remijia pedunculata*, der sogenannten *China cuprea*, wurde im Jahre 1881 gleichzeitig von Howard und Hodgkin [4], Paul und Cownley [5] und Whiffen [6] signalisirt und dieses Alkaloid von den ersten beiden Chemikern Homochinin, von Whiffen Ultrachinin genannt. Hesse, der bei Behandlung des Homochinins mit Natronlauge Chinin erhielt, glaubte, dass eine Umwandlung desselben in Chinin stattfindet und bezeichnete das neue Alkaloid als eine Modification der letztgenannten Base [7]. Paul und Cownley beobachteten aber, dass bei der genannten Behandlung nur die Hälfte des angewandten Homochinins als Chinin gewonnen wird, indem der Rest des ersteren in der Natronlauge gelöst bleibt und ein besonderes Alkaloid ist, das sie Cupreïn nannten [8]. Hesse erwies dann, dass das Homochinin eine moleculare Verbindung von Chinin und Cupreïn ist, indem er dasselbe synthetisch aus den Componenten darstellte [9]. Die Zusammensetzung des Cupreïns wird durch die Formel $C_{19}H_{22}N_2O_2$ oder $C_{19}H_{20}N_2(OH)_2$ ausgedrückt und das Chinin erscheint also als das Anisol (Phenolmethyläther) des Cupreïns [10]. In der That lässt sich das letztere, wie Grimaux und Arnaud gefunden haben, durch Behandlung mit Methyljodid und Natriumalkoholat in Chininmethyljodid überführen [11]. Das Cupreïn ist also p-Oxycinchonin (vergl. S. 169):

$$HO.C_9H_5N.C_{10}H_{15}(OH)N.$$

---

[1]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. **205**, 326, 337, 343 (1880). — [2]) Schubert und Skraup, Monatsh. Chem. **12**, 668 (1891). — [3]) Ann. Chem. Pharm. **243**, 149 (1888). — [4]) Pharm. Journ. Trans. [3] **12**, 528 (1881). — [5]) Ibid. **12**, 497 (1881). — [6]) Ibid. **12**, 497 (1881). — [7]) Ann. Chem. Pharm. **225**, 98 (1884). — [8]) Pharm. Journ. Trans. [3] **12**, 528 (1881); **15**, 221 (1884). — [9]) Ann. Chem. Pharm. **226**, 240 (1884). — [10]) Hesse, ibid. **230**, 65 (1885). — [11]) Bull. soc. chim. [3], **7**, 306 (1892).

Bei der Darstellung des Cupreïns verfährt man zunächst wie bei Chinin, löst das Sulfatgemisch in verdünnter Schwefelsäure, übersättigt mit Natron und zieht das Chinin mit Aether aus. Das Cupreïn als freie Phenolverbindung bleibt in der alkalischen Flüssigkeit gelöst. Diese wird mit Schwefelsäure angesäuert, das ausgeschiedene Sulfat mit Ammoniak zerlegt und mit Aether ausgezogen [1]). Es krystallisirt aus Aether und Alkohol in concentrisch gruppirten Nadeln, die 2 Mol. H_2O enthalten, bei 120 bis 125° wasserfrei werden und bei 198° schmelzen. Das Alkaloid ist in Aether und Chloroform schwer, in Alkohol leichter löslich. Die alkoholische Lösung reagirt stark basisch und färbt sich auf Zusatz von Eisenchlorid dunkel rothbraun, auf Zusatz von Chlor und Ammoniak intensiv dunkelgrün. Die Cupreïnlösungen zeigen, im Gegensatz zu denen des Chinins, keine Fluorescenz (Hesse). Das Cupreïn ist linksdrehend und zwar beträgt für die Lösung von 0,2354 g in 19 ccm Alkohol bei 17° $[\alpha]_D = -175{,}5°$ (Oudemans). Durch Erhitzen mit Salzsäure auf 140° wandelt sich die Base in das isomere Apochinin um [2]), welches unter ähnlichen Umständen auch aus Chinin entsteht (S. 189).

Seiner Zusammensetzung gemäss verbindet sich das Cupreïn sowohl mit Basen als mit Säuren. Die neutral reagirenden, ein Aequivalent Säure enthaltenden Salze lösen sich in heissem Wasser mit gelber Farbe. Die sogenannten sauren Salze enthalten zwei Aequivalent Säure und geben mit Wasser farblose Lösungen. Das Kaliumsalz besitzt die Zusammensetzung $KC_{19}H_{21}N_2O_2 + 8H_2O$ und wird durch Kohlendioxyd zerlegt. Das neutrale Sulfat, $(C_{19}H_{22}N_2O_2)_2$, $H_2SO_4 + 6H_2O$, krystallisirt in zarten, farblosen Nadeln, die in kaltem Wasser schwer löslich sind. Das saure Sulfat, $C_{19}H_{22}N_2O_2$, $H_2SO_4 + H_2O$, durch Erwärmen gleicher Molecule Cupreïn und Schwefelsäure in wenig Wasser gewonnen, scheidet sich in flächenreichen Prismen aus und ist gleichfalls in kaltem Wasser nur wenig löslich. Neutrales Cupreïnhydrochlorid, durch Wechselwirkung des Sulfats mit Chlorbaryum in heisser, wässeriger Lösung erhalten, besitzt die Zusammensetzung $C_{19}H_{22}N_2O_2$, $HCl + H_2O$ und löst sich ziemlich gut in kaltem Wasser [3]).

In alkoholischer Lösung in der Kälte verbindet sich Cupreïn mit Methyljodid zu Cupreïnmethyljodid, $C_{19}H_{22}N_2O_2$, CH_3J, kleine wasserfrei krystallisirende Nadeln, die leicht in das entsprechende Chlorid, Jodid, Sulfat und Hydroxyd verwandelt werden können. Beim Erwärmen des Gemisches resultirt Cupreïndimethyljodid, $C_{19}H_{22}N_2O_2$, $2CH_3J$, welches mit 3 Mol. H_2O in rothgelben Blättern krystallisirt [4]).

---

[1]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. **230**, 57 (1884); Grimaux und Arnaud, Bull. soc. chim. [3], **7**, 305 (1892); Oudemans, Rec. trav. **8**, 147 (1889). — [2]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. **230**, 65 (1884). — [3]) Derselbe, ibid. **230**, 59 (1884); vergl. auch Oudemans, Rec. trav. chim. **8**, 153 (1889); **9**, 171 (1890). — [4]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. **230**, 65 (1885); **266**, 243 (1891).

Wird Cupreïn mit Methyljodid und Natriummethylat erhitzt, so findet, wenigstens partiell, auch Ersetzung des Hydroxylwasserstoffatoms statt, wobei Chinindimethyljodid entsteht [1]):

$$HO.C_{19}H_{21}N_2O + 3\,CH_3J + KOH = CH_3O.C_{19}H_{21}N_2O, \\ 2\,CH_3J + KJ + H_2O.$$

Essigsäureanhydrid wirkt bei 85° auf Cupreïn ein. Das Diacetylcupreïn, $C_{19}H_{20}N_2(O.C_2H_3O)_2$, krystallisirt aus Aether in Tafeln, die bei 88° schmelzen [2]).

Cupreïn-Chinin, $(C_{19}H_{22}N_2O_2 + C_{20}H_{24}N_2O_2) + 4\,H_2O$, das früher sogenannte Homochinin, welches aus *China cuprea* dargestellt wurde (siehe oben), lässt sich auch gewinnen durch Auflösen äquivalenter Mengen Chinin und Cupreïn in verdünnter Schwefelsäure, Ausfällen mit Ammoniak und Ausziehen mit Aether. Aus wasserhaltigem Aether scheidet sich diese Molecularverbindung in concentrisch gruppirten Nadeln aus, die an der Luft unter Wasserabgabe verwittern und bei 177° schmelzen. Von den Salzen des Cupreïn-Chinins ist das in kaltem Wasser schwer lösliche Sulfat, $(C_{20}H_{24}N_2O_2, C_{19}H_{22}N_2O_2)$, $H_2SO_4 + 6\,H_2O$, erwähnenswerth [3]).

Aetherhomologe des Chinins (Cupreïnalkyläther).

(129) Wie Grimaux und Arnaud erwiesen haben, ist das Chinin der Methyläther des Cupreïns. Dieselben Forscher haben durch Einwirkung von verschiedenen Natriumalkoholaten und Alkylnitraten auf Cupreïn andere Alkyläther desselben dargestellt, die als Aetherhomologe des Chinins angesehen werden können und als Chinoalkyline bezeichnet wurden. Das Chinin selbst wäre dieser Nomenclatur nach Chinomethylin.

Chinäthylin, $C_2H_5O.C_{19}H_{21}N_2O$, wird gewonnen beim Erhitzen von Aethylnitrat, Natriumäthylat und Cupreïn in Alkohollösung auf 95 bis 100°. Von unverändertem Cupreïn befreit und gereinigt, wird es aus seinem Sulfate als ein leichtes Pulver abgeschieden, welches Wasser enthält und bei 60° schmilzt. Der Schmelzpunkt der wasserfreien Base liegt bei 160°. In Aether und Alkohol ist das Chinäthylin leicht löslich. Es ist linksdrehend und zwar dreht es etwas stärker als Chinin. Wie das Chinin giebt es zwei Reihen von Salzen.

Chinopropylin, $C_3H_7O.C_{19}H_{21}N_2O$, wird wie die vorgenannte Verbindung unter Anwendung von Propylnitrat und Propylalkohol gewonnen. Es fällt aus seinen Salzen in Gestalt eines weissen Pulvers hydratisch aus. Nach dem Trocknen schmilzt es bei 164°.

---

[1]) Grimaux und Arnaud, Bull. soc. chim. [3] 7, 304 (1892). — [2]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. 230, 63 (1884). — [3]) Derselbe, ibid. 225, 98 (1884); 226, 240 (1884).

Chinoisopropylin, $C_3H_7O.C_{19}H_{21}N_2O$, schmilzt bei 154°, und Chinamylin, $C_5H_{11}O.C_{19}H_{21}N_2O$, schmilzt bei 167°.

Diese sämmtlichen Aetherbasen zeigen in schwefelsaurer Lösung starke Fluorescenz [1]). In Bezug auf ihre physiologische Wirkung ist zu bemerken, dass sie viel giftiger und fieberwidriger sind als Chinin [2]).

Hydrocinchonin und Hydrocinchonidin, $C_{19}H_{24}N_2O$.

(130) Aus den echten Chinarinden sind zwei Basen isolirt worden, welche die Formel $C_{19}H_{24}N_2O$ besitzen und somit zwei Wasserstoffatome mehr als Cinchonin und Cinchonidin im Molecul enthalten. Es sind dies Cinchotin oder Hydrocinchonin und Hydrocinchonidin oder Cinchamidin. Die Existenz eines dritten Hydrocinchonins [in *China cuprea* gefunden [3])] ist nicht sichergestellt. Mit diesen Basen isomer ist das aus *Remijia Purdieana* isolirte Cinchonamin (s. unten).

Hydrocinchonin, Cinchotin, $C_{19}H_{24}N_2O$, begleitet das Cinchonin in den Chinarinden und ist in jedem käuflichen Cinchoninsulfat vorhanden. Auch in *Remijia Purdieana* kommen geringe Mengen Cinchotin vor [4]). Es wurde zuerst von Caventou und Willm beobachtet [5]) und von Hesse als ein Oxydationsproduct des Cinchonins angesprochen, indem es nämlich bei der Behandlung des Cinchonins mit Kaliumpermanganat gewonnen wird [6]). Wie Skraup nachgewiesen hat, wird es hierbei nicht gebildet, sondern präexistirt in dem rohen Cinchonin. Bei der Oxydation wird das Cinchonin zerstört, während das Cinchotin unverändert zurückbleibt [7]). Zur Trennung von Cinchonin können die Hydrochloride der Basen in Salzsäure gelöst mit Kaliumjodid versetzt werden, wobei sich nur das Cinchotinhydrojodid abscheidet [8]). Wird die salzsaure Lösung mit Platinchlorid versetzt, so fällt das Cinchoninsalz körnig aus, während das Cinchotinsalz flockig in der Lösung aufgeschlämmt bleibt [9]). Das Cinchotin krystallisirt wasserfrei in Prismen und Schüppchen, deren Schmelzpunkt bei 277,3° (corr.) liegt. Die Löslichkeit in Wasser ist eine geringe (1 Thl. in 1360 Thln. Wasser bei 16°) und auch in Aether und Alkohol ist das Alkaloid schwer löslich. Das Cinchotin ist rechtsdrehend und zwar ist $[\alpha]_D = +204{,}5°$, bei $p = 0{,}6$ und $t = 15°$ in absolut alkoholischer Lösung [10]). Die Molecularrefraction des Cinchotins ist um 0,69 Einheiten grösser als die des Cinchonins, was mit der Annahme einer Aethylgruppe im Cinchotin, statt der Vinylgruppe im Cinchonin, gut

[1]) Bull. soc. chim. [3] **7**, 304 (1892). — [2]) Grimaux, Compt. rend. **118**, 1303 (1894). — [3]) Hesse, Ber. deutsch. chem. Ges. **15**, I, 855 (1882). — [4]) Derselbe, Ann. Chem. Pharm. **225**, 218 (1884); **300**, 43 (1898). — [5]) Ibid., Suppl. **7**, 247 (1870). — [6]) Ibid. **166**, 256 (1873). — [7]) Ibid. **197**, 362 (1879); vergl. Forst und Böhringer, Ber. deutsch. chem. Ges. **14**, I, 436, 1266 (1881); **15**, I, 520 (1882). — [8]) Pum, Monatsh. Chem. **16**, 68 (1895). — [9]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. **300**, 44 (1898). — [10]) Derselbe, ibid. **300**, 46 (1898).

übereinstimmt [1]). Bei der Oxydation mit Chromsäure liefert die Base Cinchoninsäure und Cincholoipon [2]) (Dihydromerochinen), woraus ihre nahe chemische Beziehung zu Cinchonin hervorgeht. Gegen Kaliumpermanganat ist das Cinchotin, wie aus seiner Bereitung auch hervorgeht, sehr widerstandsfähig. Auch Jodwasserstoff gegenüber verhält es sich als gesättigte Verbindung (Pum). Die Salze krystallisiren gut. Das Hydrochlorid besitzt die Zusammensetzung $C_{19}H_{24}N_2O$, HCl + H_2O und das Sulfat $(C_{19}H_{24}N_2O)_2$, H_2SO_4 + 12 H_2O. Dieses in feinen Nadeln krystallisirende Salz löst sich in circa 30 Thln. Wasser bei 13°. Das saure Hydrojodid, $C_{19}H_{24}N_2O$, 2 HJ, ist in kaltem Wasser sehr schwer löslich [3]).

Durch Auflösen von Cinchotinsulfat in concentrirter Schwefelsäure lässt sich eine Cinchotinsulfonsäure, $C_{19}H_{23}N_2O(SO_3H)$, gewinnen [4]).

In Chloroformlösung wird das Cinchotin leicht in Cinchotinchlorid, $C_{19}H_{23}ClN_2$, übergeführt. Dieses krystallisirt sehr schön aus Aether und schmilzt unscharf gegen 85 bis 87°. Mit alkoholischem Kali gekocht, erleidet das Chlorid Spaltung in Chlorwasserstoff und Dihydrocinchen, $C_{19}H_{22}N_2$ [5]):

$$C_{19}H_{23}ClN_2 = C_{19}H_{22}N_2 + HCl.$$

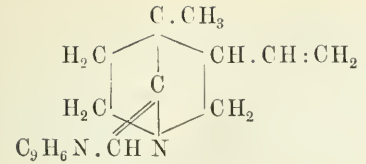
Eine mit diesem Dihydrocinchen vollständig identische Base fand Königs in den Mutterlaugen des Apocinchens (siehe S. 196) [6]). Sie stammte natürlich aus einem cinchotinhaltigen Cinchonin, welches zur Bereitung des Cinchens angewandt war. Das Dihydrocinchen lässt sich durch Krystallisiren aus Methylalkohol in schönen Blättchen erhalten, die sich bei 145° verflüssigen. Durch Erhitzen mit wässeriger Phosphorsäure auf 170 bis 180° wird es in Lepidin und Cincholoipon (Dihydromerochinen) gespalten [7]) (vergl. S. 165 und 201):

$$\underset{\text{Dihydrocinchen}}{C_9H_6N.C_{10}H_{16}N} + 2H_2O = \underset{\text{Lepidin}}{C_9H_6(CH_3)N} + \underset{\text{Cincholoipon}}{C_9H_{17}NO_2}.$$

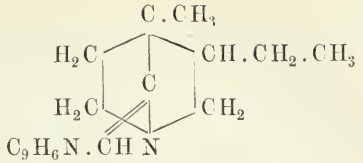
Durch diese Reaction zeigt das Dihydrocinchen eine völlige Analogie mit dem Cinchen und andererseits unterscheidet es sich durch dieselbe scharf von dem isomeren Desoxycinchonin (S. 192), welches eine viel grössere Beständigkeit besitzt, weil hier die Kohlenstoffatome, welche die Verkettung der beiden stickstoffhaltigen Kerne vermitteln, nicht an einander doppelt gebunden sind:

---

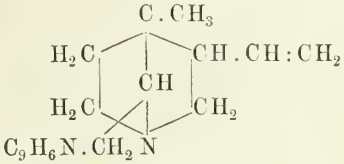
[1]) Miller und Rohde, Ber. deutsch. chem. Ges. **28**, I, 1063, 1075 1895). — [2]) Königs und Hörlin, ibid. **27**, II, 2292 (1894). — [3]) Skraup, Ann. Chem. Pharm. **197**, 371 (1879); Forst und Böhringer, Ber. deutsch. chem. Ges. **14**, I, 436 (1881); Pum, Monatsh. Chem. **16**, 71 (1895); Hesse, Ann. Chem. Pharm. **300**, 46 (1898). — [4]) Derselbe, ibid. **267**, 139 (1892); 300, 54 (1898); Skraup, Monatsh. Chem. **18**, 414 (1897). — [5]) Königs und Hörlin, Ber. deutsch. chem. Ges. **27**, II, 2290 (1894); Königs und Höppner, ibid. **31**, II, 2363 (1898). — [6]) Ibid. **27**, II, 1504 (1894). — [7]) Königs und Hörlin, ibid. **27**, II, 2290 (1894); Königs und Höppner, ibid. **31**, II, 2363 (1898).



Cinchen



Dihydrocinchen



Desoxycinchonin

Hydrocinchonidin, $C_{19}H_{24}N_2O$, steht wohl in derselben Beziehung zu Cinchonidin wie Cinchotin zu Cinchonin. Die erste Beobachtung betreffs dieses Alkaloids rührt von Forst und Böhringer her, welche dasselbe bei Oxydation von Cinchonidinsulfat mit Kaliumpermanganat erhielten [1]). Das von Hesse in der Mutterlauge des Homocinchonidinsulfats entdeckte Cinchamidin erwies sich mit dem Hydrocinchonidin identisch, welches also in dem rohen Cinchonidin präexistirt [2]). Zu seiner Abscheidung wird die genannte Mutterlauge mit Ammoniak gefällt und der Niederschlag aus Alkohol umkrystallisirt, dann in Salzsäure gelöst und mit neutralem Natriumtartrat fractionirt gefällt. Anfangs scheidet sich fast reines Homocinchonidintartrat aus; zuletzt wird aber eine Fraction erhalten, welche im Wesentlichen aus Hydrocinchonidintartrat besteht. Wird die ausgeschiedene Base mit Kaliumpermanganat behandelt, so bleibt reines Hydrocinchonidin zurück (Hesse).

Das Hydrocinchonidin krystallisirt aus heissem verdünntem Alkohol in prächtigen sechsseitigen Blättchen, aus starkem Alkohol in kurzen Prismen. Der Schmelzpunkt dieser Base liegt bei 229 bis 230°. In Wasser ist das Alkaloid fast unlöslich, in Aether schwer löslich und in Alkohol schwieriger löslich als das Cinchonidin. Die Lösungen, welche nicht fluoresciren, sind linksdrehend. Es zeigt, wie auch das Cinchotin, eine ziemlich grosse Beständigkeit. Von Kaliumpermanganat wird es in saurer Lösung erst bei längerer Einwirkung angegriffen, und mit Salzsäure auf 160° erhitzt, erleidet es keine sichtliche Veränderung. Wird das Disulfat der Base bei etwa 140° geschmolzen, so findet eine Umlagerung in ein amorphes Hydrocinchonidin statt. Die Salze des Hydrocinchonidins bieten nichts besonders Charakteristisches. Das Hydrochlorid, welches leicht löslich ist, besitzt die Zusammensetzung $C_{19}H_{24}N_2O$, $HCl + 2H_2O$ [3]).

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. **14**, I, 1270 (1881). — [2]) Ibid. **14**, II, 1683 (1881); Ann. Chem. Pharm. **214**, 1 (1882); vergl. Forst und Böhringer, Ber. deutsch. chem. Ges. **15**, I, 520 (1882). — [3]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. **214**, 1 (1882).

Hydrochinin und Hydrochinidin, $C_{20}H_{26}N_2O_2$.

(131) Hydrochinin, $C_{20}H_{26}N_2O_2$, kommt in der Chinarinde vor und wurde 1882 von Hesse aus den Mutterlaugen des Chininsulfats isolirt. Es findet sich auch in jedem käuflichen Chininsulfat und kann von diesem durch die leichtere Löslichkeit seines Monosulfats, wenn auch nicht vollständig, getrennt werden. Um das Chinin aus einem Gemische der Sulfate der beiden Basen ganz zu entfernen, wird die Lösung mit Kaliumpermanganat behandelt, wobei das Chinin zerstört wird, das Hydrochinin aber unangegriffen bleibt. Aus dem Verhalten dieser Base ergiebt sich, dass sie in chemischer Beziehung dem Chinin ausserordentlich nahe kommt und als ein wahres Hydroproduct desselben anzusehen ist.

Wenn man das Sulfat mit überschüssiger Natronlauge versetzt, so fällt das Hydrochinin als amorpher Niederschlag aus, der allmählich krystallinisch wird und dann wasserhaltig ist (2 Mol. H_2O). Aus Chloroform scheidet es sich in Nadeln ab, welche nach der Formel $C_{20}H_{26}N_2O_2$ zusammengesetzt sind und bei 168° schmelzen. In Wasser ist es schwer, in den übrigen gewöhnlichen Solventien leicht löslich. Die Lösungen des Hydrochinins sind linksdrehend. Seine Auflösung in verdünnter Schwefelsäure zeigt dieselbe blaue Fluorescenz wie Chinin. Auch giebt es die charakteristische grüne Chininreaction mit Chlor- oder Bromwasser und überschüssigem Ammoniak (siehe S. 180). Gegen Kaliumpermanganat zeigt es sich viel widerstandsfähiger als Chinin und verhält sich so wie ein mehr gesättigter Körper. Mit Salzsäure und mit Jodwasserstoffsäure erhitzt, liefert es unter Abspaltung von Methylchlorid und ohne Umlagerung eine Apobase, Hydrocupreïn (siehe weiter unten):

$$CH_3O.C_{19}H_{23}N_2O + HCl = HO.C_{19}H_{23}N_2O + CH_3Cl.$$

Die physiologische Wirkung des Hydrochinins ist der des Chinins vollkommen gleich und es ist somit als ein nützlicher Begleiter der letzteren Base anzusehen.

Mit den Säuren bildet die Hydrobase, wie das Chinin, drei Arten von Salzen, nämlich neutrale, einfach- und zweifachsaure Salze. Dieselben sind im Allgemeinen löslicher als die entsprechenden Salze des Chinins. Das neutrale salzsaure Salz, $C_{20}H_{26}N_2O_2.HCl + 2H_2O$, aus dem Sulfate mit Chlorbaryum erhalten, krystallisirt in langen, platten Prismen. Das neutrale Sulfat, $2C_{20}H_{26}N_2O_2, H_2SO_4$, krystallisirt theils mit 6, theils mit 8 Mol. Wasser und lenkt die Ebene des polarisirten Lichtstrahles etwas schwächer nach links, als Chininsulfat. Das einfach saure Sulfat besitzt die Zusammensetzung $C_{20}H_{26}N_2O_2.H_2SO_4 + 3H_2O$ und krystallisirt in langen, dünnen Nadeln. Das zweifach saure Salz, $C_{20}H_{26}N_2O_2.2H_2SO_4$, ist amorph.

Mit alkoholischer Jodlösung behandelt, liefert es eine dem Herapathit entsprechende Verbindung, welche prächtige dichroitische Krystallblätter bildet. Das einfach saure Sulfat lagert sich beim Schmelzen in Hydrochinicinsalz um. Weitere Salze sind in grosser Anzahl von Hesse dargestellt worden.

Mit Chinidin und Cupreïn, sowie mit Anethol bildet das Hydrochinin Additionsverbindungen.

Wird eine Mischung von Hydrochinin mit der äquivalenten Menge Methyljodid in alkoholischer Lösung bei gewöhnlicher Temperatur stehen gelassen, so scheidet sich das Jodmethylat, $C_{20}H_{26}N_2O_2 . CH_3J$, mit einem Molecul Krystallalkohol aus. Mit Chlorsilber und Silbersulfat liefert das Jodid das entsprechende Chlorid und Sulfat.

Von Essigsäureanhydrid wird die Hydrobase in Acetylhydrochinin, $C_{20}H_{25}N_2O(O . C_2H_3O)$, verwandelt, ein amorpher, gegen 40° schmelzender, basischer Körper. Durch alkoholische Kalilauge wird er rasch zu Hydrochinin und Essigsäure verseift [1]).

Beim Erhitzen des Hydrochininsulfats auf 140° geht es in das Sulfat des Hydrochinicins, $C_{20}H_{26}N_2O_2$, über. Die freie Base stellt einen gelben Firniss dar, der sich in Alkohol und Aether leicht löst [2]).

Wird das Hydrochinin mit Salzsäure auf 140 bis 150° erhitzt, so findet, ohne gleichzeitige Umlagerung, Abspaltung des Methyls statt (S. 189), wobei Hydrocupreïn, $C_{19}H_{22}N_2O_2$, oder Oxyhydrocinchonin, $OH . C_{19}H_{23}N_2O$, gebildet wird [3]). Ausschliesslich dasselbe Product, oder richtiger dessen Hydrojodid, entsteht auch beim Erhitzen des Hydrochinins mit Jodwasserstoff im Dampfbade [4]). Die aus den Salzen mit Ammoniak gefällte Base bildet ein krystallinisches Pulver und schmilzt bei 168 bis 170°. In Alkohol und Aether ist die Hydrobase leicht, in Wasser etwas löslich.

Hydrochinidin, Hydroconchinin, $C_{20}H_{26}N_2O_2$, ist ein Begleiter des Chinidins in den Chinarinden. Forst und Böhringer erhielten es bei der Oxydation des unreinen Chinidinsulfats mit Kaliumpermanganat [5]) und Hesse isolirte dasselbe Alkaloid aus den Mutterlaugen des Chinidinsulfats [6]). Durch wiederholtes Umkrystallisiren des neutralen Hydrochlorids oder sauren Sulfats wird das Hydrochinidin von Chinidin getrennt [7]). Die Base krystallisirt mit $2^1/_2$ Mol. Wasser in leicht verwitternden Prismen, welche bei 168° schmelzen. Sie ist ziemlich schwer löslich in Aether, leicht löslich in Alkohol. Die Lösungen drehen nach rechts. Die schwefelsaure Lösung fluorescirt blau, die salzsaure Lösung zeigt keine Fluorescenz. Das Hydrochinidin zeigt die Thalleiochinreaction und giebt bei der Oxydation mit Chromsäure

[1]) Hesse, Ber. deutsch. chem. Ges. **15**, I, 854 (1882); Ann. Chem. Pharm. **241**, 255 (1887). — [2]) Derselbe, ibid. **241**, 273 (1887). — [3]) Derselbe, ibid. **241**, 279 (1887). — [4]) Pum, Monatsh. Chem. **16**, 72 (1895). — [5]) Ber. deutsch. chem. Ges. **14**, II, 1954 (1881); **15**, I, 520 (1882). — [6]) Ibid. **15**, I, 854 (1882). — [7]) Hesse, ibid. **15**, II, 3010 (1882).

Chininsäure. Von saurer Chamäleonlösung wird es nicht angegriffen. Das Hydrochlorid, $C_{20}H_{26}N_2O_2$, HCl, ist leicht löslich in kaltem Wasser, das Sulfat, $(C_{20}H_{26}N_2O_2)_2$, H_2SO_4 + 12 H_2O, löst sich bei 16° in 92 Thln. Wasser (Forst und Böhringer, Hesse). Mit Chinin geht es eine Doppelverbindung ein [1]).

Chinamin und Conchinamin, $C_{19}H_{24}N_2O_2$.

(132) Chinamin, $C_{19}H_{24}N_2O_2$, von Hesse zuerst im Jahre 1873 in einer Rinde von *Cinchona succirubra* aufgefunden [2]), hat sich als ein in den Chinarinden sehr verbreitetes Alkaloid erwiesen, wenn es auch meistens nur in geringen Mengen vorhanden ist. Am reichsten an Chinamin fand Hesse die Rinde von *C. Calisaya*, var. *Ledgeriana* [3]). In einem „Quinetum", d. h. ein ausgezogenes Gemenge sämmtlicher Chinabasen, aus *C. succirubra* fand Oudemans 4,5 Proc. Chinamin [4]). Wie nach seiner grossen Verbreitung erwartet werden kann, findet sich das Chinamin in den Rohmutterlaugen des Chininsulfats vor und wird vortheilhaft aus diesen dargestellt. Die mit Seignettesalz fällbaren Alkaloide werden erst ausgeschieden, die rückständigen, mit Ammoniak frei gemachten Basen in Essigsäure gelöst und nach Neutralisation eine warme Lösung von Rhodankalium so lange zugesetzt, bis nach Erkalten in der Lösung kein Cinchonin mehr nachzuweisen ist. Die abfiltrirte Lösung wird dann mit Natronlauge versetzt und der Niederschlag in kochendem Weingeist gelöst, worauf beim Erkalten das Chinamin auskrystallisirt [5]).

Auch kann der letztgenannte Niederschlag mit Aether behandelt werden, welcher vorzugsweise das Chinamin aufnimmt. Dieses wird durch Ueberführung in das leicht krystallisirende Nitrat gereinigt [6]).

Das Chinamin krystallisirt in langen Prismen, die bei 172° schmelzen. Wie bei den übrigen Chinabasen ist die Löslichkeit in Wasser eine sehr geringe. Bemerkenswerth ist hier die ziemlich grosse Löslichkeit in Aether, in dem 1 Thl. zur Lösung bei 20° nur 32 Thle. erfordert. In Alkohol ist das Chinamin schwerer löslich. 1 Thl. desselben löst sich bei 20° in 105 Thln. 80 procentigem Weingeist. Die Base ist rechtsdrehend. In Chloroformlösung beträgt bei 15° und 2 procentiger Lösung $[\alpha]_D$ = + 93,4° (Hesse, Oudemans).

Das Chinamin ist nicht sehr beständig. Es wird von Oxydationsmitteln leicht angegriffen und durch Säuren leicht verändert. Beim längeren Stehen mit Salzsäure verwandelt es sich in das isomere Chinamidin, beim Kochen mit der Säure in Apochinamin (siehe unten) und

---

[1]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. **243**, 146 (1888). — [2]) Ibid. **166**, 266 (1873); vergl. Ber. deutsch. chem. Ges. **5**, 265 (1872). — [3]) Ann. Chem. Pharm. **207**, 288 (1881). — [4]) Ibid. **197**, 49 (1879). — [5]) Hesse, ibid. **207**, 288 (1881); de Vrij, Pharm. Journ. Trans. [3] **4**, 609 (1874); Howard, ibid. [3] 5, 1 (1875). — [6]) Oudemans, Ann. Chem. Pharm. **197**, 50 (1879).

durch Erhitzen mit concentrirter Salzsäure in eine amorphe, kautschukähnliche Masse. Die Salze, von denen mehrere dargestellt sind, bieten nichts besonders Charakteristisches. Die neutralen Salze sind krystallinisch, die einfach sauren meistens amorph. Die salzsaure Lösung des Chinamins erzeugt mit Goldchlorid eine purpurrothe Färbung.

Das oben genannte Chinamidin, $C_{19}H_{24}N_2O_2$, entsteht nicht nur durch Einwirkung von Salzsäure auf Chinamin, sondern auch unter verschiedenen anderen Verhältnissen. Am besten wird es gewonnen durch Erhitzen von Chinamin mit Weinsäure und Wasser auf 130°. Es krystallisirt in kleinen Nadeln, schmilzt bei 93° und löst sich leicht in Alkohol, weniger leicht in Aether. Das Chinamidin ist beständiger als Chinamin; es ist nicht fähig, mit concentrirter Salzsäure Apochinamin zu liefern. Auch ist es eine bedeutend stärkere Base als Chinamin.

Neben dem Chinamidin bilden sich immer kleine Mengen von Chinamicin, $C_{19}H_{24}N_2O_2$, bei der Einwirkung von Säuren auf Chinamin. In grösseren Mengen entsteht diese, wahrscheinlich dem Chinicin und Cinchonicin entsprechende Base, wenn eine Auflösung gleicher Molecule Chinamin und Schwefelsäure und einige Tropfen Glycerin in Alkohol verdunstet und der Rückstand auf 100° erhitzt wird. Die von Chinamidin gereinigte Base kann in krystallinischer Gestalt erhalten werden und schmilzt dann bei 109°. Sie löst sich leicht in Alkohol und Aether und bleibt beim Verdunsten dieser Lösungen amorph zurück. Wird die Verbindung gleicher Molecule Chinamicin und Schwefelsäure auf 120 bis 130° erhitzt, so entsteht eine amorphe, Protochinamicin genannte Verbindung, deren Zusammensetzung nicht sichergestellt worden ist.

Apochinamin, $C_{19}H_{22}N_2O$, entsteht durch Wasserabspaltung aus dem Chinamin und nicht nur beim kurzen Kochen mit Salzsäure, sondern auch bei Anwendung verdünnter Schwefelsäure. Es krystallisirt aus heissem Wasser in Blättchen oder flachen Prismen, welche wasserfrei sind und bei 114° schmelzen. Es ist in Aether und kochendem Alkohol leicht, in kaltem Alkohol bedeutend weniger löslich. Das Apochinamin ist eine schwache Base und neutralisirt Säuren nicht. Die Salze reagiren sauer. Es zeigt nicht die schöne Reaction mit Goldchlorid, welche dem Chinamin zukommt [1]).

Conchinamin, $C_{19}H_{24}N_2O_2$, scheint ein steter Begleiter des Chinamins in den Chinarinden zu sein. Es wird aus den eingedampften Mutterlaugen von der Darstellung des Chinamins mit Ligroin ausgezogen und durch Umkrystallisiren des Nitrats gereinigt. Die beiden Basen können auch als Oxalate getrennt werden, indem nämlich das Conchinaminoxalat bedeutend schwerer löslich in Wasser ist als das

[1]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. 207, 294 (1881).

Chinaminoxalat. Das in Wasser schwer lösliche, in starkem Weingeist leicht lösliche Conchinamin schmilzt bei 123° (corr.). Die Lösungen der Base sind rechtsdrehend. In ihrem chemischen Verhalten ist sie dem Chinamin sehr ähnlich und zeigt auch dieselbe Reaction mit Goldchlorid, wie dieses. Die Salze des Conchinamins scheinen überhaupt leichter zu krystallisiren und beständiger zu sein als die des Chinamins [1]).

Dicinchonin, $C_{38}H_{44}N_4O_2$, und Diconchinin, $C_{40}H_{46}N_4O_3$.

(133) Die Cinchonarinden enthalten unter anderem zwei amorphe Basen, von welchen die eine mit Chlor und Ammoniak dieselbe grüne Färbung giebt wie Chinin und Conchinin, während die andere diese Reaction nicht zeigt. Hesse nennt die letztere Dicinchonin, die erstere Diconchinin.

Dicinchonin, $C_{38}H_{44}N_4O_2$ (?), findet sich hauptsächlich in der Rinde von *Cinchona rosulenta* und *C. succirubra*. Die erstere enthält 0,2 bis 0,3 Proc. von diesem Alkaloid. Bei der Chininfabrikation bleibt das Dicinchonin eventuell in der Mutterlauge des Chinins gelöst und geht endlich in das Chinoidin über. Es wird, nachdem Cinchonidin und Homocinchonidin durch Seignettesalzlösung beseitigt sind, von Cinchonin durch kalten Aether möglichst getrennt und als Rhodanat ausgeschieden und gereinigt. Das Alkaloid besitzt dieselbe empirische Zusammensetzung wie Cinchonin, auf Grund der Analogie mit Diconchinin nimmt aber Hesse die doppelte Formel an. Das Dicinchonin ist amorph und wird flüssig schon bei 40°. Es löst sich leicht in Alkohol und Aether, weniger in Wasser und dreht in alkoholischer und in salzsaurer Lösung die Polarisationsebene nach rechts. Durch Erhitzen mit Salzsäure geht das Dicinchonin in das sogenannte Diapocinchonin über, welches ein Gemisch verschiedener isomerer Cinchonine ist (siehe S. 207). Damit ist der Zusammenhang des Dicinchonins mit dem Cinchonin dargethan. Das Hydrochlorid, $C_{38}H_{44}N_4O_2$, $2\,HCl$, ist in Wasser leicht löslich und krystallisirt gut [2]).

Diconchinin, $C_{40}H_{46}N_4O_3$, ist nach Hesse auch in den Chinarinden verbreitet und bildet den wesentlichen Bestandtheil des amorphen „Chinoidins“ [3]) (siehe S. 220). Auch in der Rinde von *Remijia pedunculata* ist die Base vorhanden und lässt sich daraus besonders leicht rein darstellen, weil diese Rinde kein Dicinchonin, Chinamin und Conchinamin enthält [4]). Die amorphe Base ist rechtsdrehend und zeigt durch die Thalleiochinreaction nahe Verwandtschaft mit Chinin und

---

[1]) Hesse, Ber. deutsch. chem. Ges. **10**, II, 2158 (1877); Ann. Chem. Pharm. **209**, 62 (1881); Oudemans, ibid. **209**, 38 (1881). — [2]) Hesse, ibid. **227**, 153 (1885); vergl. Ber. deutsch. chem. Ges. **10**, II, 2156 (1877). — [3]) Derselbe, ibid. **10**, II, 2156 (1877). — [4]) Derselbe, ibid. **16**, II, 59 (1883).

Chinidin. Auch zeigt sie in schwefelsaurer Lösung Fluorescenz. Ihre Salze sind amorph.

Paricin und Javanin.

(134) Paricin, $C_{16}H_{18}N_2O$, welches Winckler 1845 in einer von Para importirten falschen Chinarinde auffand [1]), kommt nach Hesse nicht selten in den Rinden der *Cinchona succirubra* vor. Aus einem Gemisch der Sulfate der Chinabasen kann das Paricin mit Salpetersäure als Nitrat gefällt werden. Auch beim Versetzen der verdünnten schwefelsauren Lösung mit Natriumbicarbonat bis zur schwach alkalischen Reaction kann das Paricin gefällt werden. Wird der Niederschlag mit Schwefelsäure versetzt, so bleibt Paricinsulfat zurück. Das Alkaloid stellt ein blassgelbes Pulver dar, welches $^1/_2$ Mol. Wasser enthält und bei 130° schmilzt. In Alkohol und Aether ist es leicht, in Wasser schwer löslich. Das Paricin ist inactiv [2]).

Das Javanin, dessen empirische Zusammensetzung nicht bekannt ist, isolirte Hesse aus der Rinde von *Cinchona Calisaya* var. *javanica*. Es scheidet sich aus Wasser in rhombischen Blättchen aus und löst sich in verdünnter Schwefelsäure mit gelber Farbe [3]).

Alkaloide der Cuscorinde.

(135) In einer falschen Calisayarinde, der sogenannten Cuscorinde *(China de Cusco vera)*, sind einige Alkaloide vorhanden, die in echten Chinarinden nicht vorkommen. Es sind dies Aricin, Cusconin und Cusconidin. Nach einer Analyse von Hesse enthält eine solche Rinde 0,62 Proc. Aricin, 0,93 Proc. Cusconin und 0,16 Proc. Cusconidin.

Aricin, $C_{23}H_{26}N_2O_4$, dessen Name vom Hafen Arica in der Provinz Peru hergeleitet ist, wurde schon 1829 von Pelletier und Coriol [4]) in der Cuscorinde aufgefunden, und mit diesem identisch zeigte sich das von Manzini beschriebene Chinovatin [5]). Hesse, der die Existenz des Aricins anfangs bezweifelte [6]), hat es später darstellen können und näher untersucht [7]). Behufs der Darstellung des Aricins und Cusconins wird der alkoholische Auszug der Rinde mit Soda übersättigt und mit Aether ausgezogen. Die Aetherschicht wird mit Essigsäure ausgeschüttelt und mit Ammoniak neutralisirt, wobei Aricinacetat ausgeschieden wird. Aus dem Filtrat wird mit Ammoniumsulfat Cusconinsulfat niedergeschlagen. Aus mässig verdünntem Alkohol kry-

---

[1]) Berz, Jahresber. **27**, 338 (1845); Jahresber. 1852, S. 536. — [2]) Ann. Chem. Pharm. **166**, 263 (1873); Ber. deutsch. chem. Ges. **10**, 2160 (1877); Howard, Jahresber. 1879, S. 793. — [3]) Ber. deutsch. chem. Ges. **10**, 2162 (1877). — [4]) Journ. Pharm. [2] **15**, 565 (1829). — [5]) Ibid. [3] **2**, 95, 313. — [6]) Ann. Chem. Pharm. **166**, 259 (1873). — [7]) Ibid. **181**, 58 (1876); **185**, 310 (1877).

stallisirt das Aricin in schönen Prismen, welche bei 188° schmelzen und sich ziemlich leicht in Aether, wenig in Alkohol, gar nicht in Wasser lösen. Die alkoholische Lösung reagirt nur ganz schwach alkalisch und ist linksdrehend. Für eine Auflösung in 97 procentigem Alkohol ($t = 15°$, $p = 1$) wurde gefunden $[\alpha]_D = -54{,}09°$. Die sauren Lösungen des Aricins zeigen keine Fluorescenz. Das Hydrochlorid, $C_{23}H_{26}N_2O_4$, $HCl + 2H_2O$, krystallisirt aus kaltem Wasser in Prismen und löst sich in lauwarmem Wasser unter Abscheidung von amorphem Aricin. Das Acetat und Oxalat sind für die Base charakteristisch. Beide lösen sich äusserst schwer in kaltem Wasser [1]).

Cusconin, $C_{23}H_{26}N_2O_4$, isomer mit Aricin, kommt neben diesem in der Cuscorinde vor und wurde hier schon im Jahre 1829 von Leverköhn [2]) entdeckt und später von Hesse genauer charakterisirt und von Aricin unterschieden. Es wird, wie schon oben erwähnt wurde, als Sulfat aus der Mutterlauge des Aricins abgeschieden. Es krystallisirt aus Aether in matt glänzenden Blättchen, welche 2 Mol. H_2O enthalten, dieses bei 100° verlieren und dann bei 110° schmelzen. Das Alkaloid löst sich in der 35 fachen Menge Aether, ist leichter löslich in Alkohol und fast unlöslich in Wasser. In Alkohollösung beträgt ($t = 15°$, $p = 2$) $[\alpha]_D = -54{,}3°$. Auch hier reagirt die alkoholische Lösung nur ganz schwach alkalisch. Die sauren Lösungen fluoresciren nicht. Die meist sauer reagirenden Salze bilden gallertartige Niederschläge [3]).

Das Cusconidin, dessen empirische Zusammensetzung nicht ermittelt worden ist, begleitet die zuletzt genannten Alkaloide in der Cuscorinde und wird aus der Mutterlauge des Cusconins mit Ammoniak als blassgelbe, amorphe Flocken gefällt. Auch die Salze dieser Base sind amorph [4]).

Cuscamin und Cuscamidin.

(136) In einer der Cuscorinde ähnlichen, angeblich aus *Cinchona Pelletieriana* stammenden falschen Chinarinde fand Hesse ausser Aricin und Cusconidin zwei neue Alkaloide, Cuscamin und Cuscamidin, während das Cusconin fehlte. Aus der von Aricin befreiten essigsauren Lösung der Alkaloide wurden dieselben mit wenig Salpetersäure abgeschieden. Das Cuscaminnitrat ist krystallinisch, das Cuscamidinnitrat amorph.

Aus kochendem Alkohol krystallisirt das Cuscamin in platten Prismen, die sich in Aether und heissem Alkohol leicht, in kaltem

[1]) Leverköhn, Repert. Pharm. 33, 353 (1829); Hesse, loc. cit.; Moissan und Landrin, Bull. soc. chim. [3] 4, 258 (1892). — [2]) Repert. Pharm. 33, 353 (1829). — [3]) Hesse, Ber. deutsch. chem. Ges. 9, I, 742 (1876); 10, II, 2161 (1877); Ann. Chem. Pharm. 185, 301 (1877). — [4]) Hesse, Ber. deutsch. chem. Ges. 10, 2162 (1877); Ann. Chem. Pharm. 200, 303 (1880).

Alkohol mässig lösen. Der Schmelzpunkt des Alkaloids liegt bei 218°. Es neutralisirt nicht vollständig die Säuren, bildet aber Salze, von denen manche sich wesentlich von den Aricinsalzen unterscheiden, zum grossen Theil aber amorph oder gallertartig sind.

Das Cuscamidin ist amorph und gleicht sehr dem Cusconidin (siehe oben). Es ist vielleicht nur ein Umwandlungsproduct des Cuscamins. Die empirische Zusammensetzuug dieser Basen ist nicht bekannt [1]).

Alkaloide aus *Remijia Purdieana.*

(137) Während die Cuprearinde, aus *Remijia pedunculata*, Cupreïn und Chinin enthält, lässt sich aus der Rinde einer verwandten Pflanze, *R. Purdieana*, welche in der Provinz Antioquia in Columbia heimisch ist, ein ganz anders zusammengesetztes Alkaloidgemenge isoliren. Ausser geringen Mengen Cinchonin und Hydrocinchonin ist hier eine Menge neuer Alkaloide aufgefunden worden, nämlich Cinchonamin, Concusconin, Chairamin, Conchairamin, Chairamidin und Conchairamidin.

Um diese Alkaloide aus der Rinde darzustellen, wird sie mit heissem Alkohol extrahirt und das nach Abdampfen des Alkohols erhaltene rückständige Extract mit Natronlauge übersättigt und mit Aether extrahirt. Zu der ätherischen Lösung wird verdünnte Schwefelsäure zugegeben und das Ganze gut durchgeschüttelt. Dabei scheidet sich eine käsige Masse ab, welche aus den Sulfaten des Concusconins, Chairamins, Conchairamins, Chairamidins und Conchairamidins besteht, während Cinchonin und Cinchonamin in der wässerigen Lösung bleiben. Um das Cinchonamin abzuscheiden, tröpfelt man sehr verdünnte Salpetersäure hinzu, so lange noch ein Niederschlag entsteht, welcher aus dem Nitrat der genannten Base besteht. Zur Darstellung der übrigen Alkaloide wird das oben genannte Sulfatgemisch mit Soda behandelt und das getrocknete Basengemenge in heissem Alkohol gelöst. Durch Zusatz einer geringen Menge Schwefelsäure (1 Thl. auf 8 Thle. Basengemisch) scheidet sich das Concusconinsulfat sofort aus. Aus der erkalteten Lösung wird durch concentrirte Salzsäure salzsaures Chairamin gefällt und aus der Mutterlauge entsteht bei Zusatz von Rhodankaliumsolution ein krystallinischer Niederschlag, rhodanwasserstoffsaures Conchairamin. Die noch vorhandenen Basen werden mit Ammoniak ausgeschieden, in Benzol aufgenommen und in Acetate übergeführt. Aus der essigsauren Lösung fällt bei Zusatz von Ammoniumsulfat ein Gemenge von Chairamidin- und Conchairamidinsulfat aus, welches durch wiederholtes Umlösen aus heissem Wasser in seine Bestandtheile getrennt werden kann [2]).

[1]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. 200, 304 (1880). — [2]) Derselbe, ibid. 225, 211 (1884).

Cinchonamin, $C_{19}H_{24}N_2O$, ist mit Cinchotin und Hydrocinchonidin isomer und weicht von den anderen specifischen Alkaloiden aus *Remijia Purdieana* insofern ab, dass es, wie die Cinchoninbasen, 19 Kohlenstoffatome enthält, während die anderen 22 oder 23 Atome Kohlenstoff im Molecule enthalten, also dem Aricin und Cusconin sich anschliessen. Das Cinchonamin wurde zuerst von Arnaud isolirt und charakterisirt [1]), von Hesse später eingehender untersucht [2]). Ueber seine Darstellung wurde oben berichtet. Das hierbei gewonnene Nitrat wird aus heissem Wasser umkrystallisirt, mit Ammoniak zerlegt und die freie Base aus Alkohol krystallisirt. Unter diesen Umständen wird es in glänzenden Nadeln erhalten, welche wasserfrei sind und bei 184 bis 185° schmelzen (nach Arnaud bei 195°). Es löst sich nicht besonders leicht in kaltem Alkohol und Aether, leicht aber in heissem Alkohol, kaum in Wasser. Die alkoholische Lösung reagirt basisch und ist rechtsdrehend. Bei der Auflösung in 97 procentigem Alkohol, bei $p = 2$ und $t = 15°$, wurde $[\alpha]_D = +121{,}1°$ gefunden. Das Cinchonamin ist giftig und wirkt stärker fiebervertreibend als Chinin. Unter den Salzen verdient namentlich das Nitrat, $C_{19}H_{24}N_2O, HNO_3$, Aufmerksamkeit. Es scheidet sich aus heisser, wässeriger Lösung in kurzen, glatten Prismen ab, die schwer löslich in kaltem Wasser, fast unlöslich in salpetersäurehaltigem Wasser sind, weshalb das Salz zur Abscheidung des Cinchonamins benutzt wird. Auch die übrigen in grosser Zahl bekannten Salze krystallisiren gut.

Mit Methyljodid verbindet sich das Cinchonamin zu einem Jodmethylat, $C_{19}H_{24}N_2O, CH_3J + H_2O$, welches in derben Prismen krystallisirt und von Silberoxyd in das entsprechende alkalische Hydroxyd übergeführt wird. Beim Kochen des Jodids mit alkoholischer Natronlauge entsteht Methylcinchonamin, $C_{19}H_{23}N_2O(CH)_3$, als amorphes, bei 139° schmelzendes Pulver. Aehnlich geht das Jodäthylat, $C_{19}H_{24}N_2O, C_2H_5J$, in Aethylcinchonamin, $C_{19}H_{23}N_2O(C_2H_5)$, über.

Mit Essigsäureanhydrid liefert die Base Acetylcinchonamin, $C_{19}H_{23}N_2O(C_2H_3O)$, welches amorph ist und zwischen 80 und 90° schmilzt.

Concentrirte Salpetersäure wirkt eigenthümlicher Weise nitrirend ein. Es entsteht Dinitrocinchonamin, $C_{19}H_{22}(NO_2)_2N_2O$, das aus der Lösung mit Ammoniak in gelben Flocken, die sich bei 118° verflüssigen, ausgefällt werden kann (Arnaud, Hesse).

Es ist sehr wahrscheinlich, dass Cinchonamin in naher Beziehung zu Cinchonin steht, jedoch sind keine anderen Anhaltspunkte für diese Annahme vorhanden als das Zusammenvorkommen, die empirische Zu-

---

[1]) Compt. rend. 93, 593 (1881); 97, 174 (1883). — [2]) Ann. Chem. Pharm 225, 218 (1884).

sammensetzung und das gleichartige Verhalten zu Alkyljodiden. Die folgenden Alkaloide gehören aber jedenfalls einer besonderen chemischen Gruppe von Alkaloiden an.

Concusconin, $C_{23}H_{26}N_2O_4$, isomer mit Cusconin (S. 236), ist, wie auch die folgenden *Remijia*-Alkaloide, von Hesse entdeckt worden und wird in schon angegebener Weise (S. 237) von diesen getrennt und als neutrales Sulfat erhalten. Dieses wird mit Natronlauge zerlegt und die Base aus Alkohol krystallisirt. Die Krystalle sind monoklin und enthalten 1 Mol. H_2O. Das Hydrat schmilzt bei 144°; bei erhöhter Temperatur wird die Verbindung wieder fest und schmilzt zum zweiten Male bei 206 bis 208°. Die in Wasser unlösliche Base löst sich schwer in kaltem Alkohol, leicht in Aether, und ist rechtsdrehend. Unter denselben Verhältnissen, wie oben für Cinchonamin angeführt wurde, ist $[\alpha]_D = +40{,}8°$. Die Salze sind gelatinös und werden beim Trocknen hornartig.

Wird Concusconin mit Methyljodid in alkoholischer Lösung gemischt, so scheiden sich nach einiger Zeit beim Erwärmen Krystalle aus, während beim Erkalten das Filtrat zu einer gelatinösen Masse gesteht. Die erstgenannte Verbindung wird als α-Concusconinjodmethylat, $C_{23}H_{26}N_2O_4$, CH_3J, die zweite als β-Concusconinjodmethylat bezeichnet. Beide liefern bei Behandlung mit Silberoxyd stark basische, in Wasser und Alkohol lösliche, in Aether unlösliche Concusconinmethylhydroxyde, $C_{23}H_{26}N_2O_4$, $CH_3(OH)$.

Chairamin, $C_{22}H_{26}N_2O_4$, dessen Name von $\chi\alpha\acute{\iota}\rho\omega$ (ich freue mich) hergeleitet ist, wird, wie schon erwähnt, als Hydrochlorid ausgeschieden und die Base mit Ammoniak frei gemacht. Es krystallisirt aus Alkohol, je nach der Stärke desselben, in zarten Nadeln oder derben Prismen, die 1 Mol. Wasser enthalten, gegen 140° wasserfrei werden und bei 233° schmelzen. Die alkoholische Lösung ist stark rechtsdrehend. Die Salze krystallisiren gut.

Das isomere Conchairamin, $C_{22}H_{26}N_2O_4$ (siehe oben), krystallisirt aus kochendem Alkohol mit 1 Mol. H_2O und 1 Mol. Alkohol in glänzenden Prismen, die bei 100° Alkohol verlieren und bei 115° wasserfrei werden. Die ursprünglichen Krystalle schmelzen bei 82 bis 86°, das alkoholfreie Hydrat bei 108 bis 110° und das wasserfreie Alkaloid bei etwa 120°. Conchairamin löst sich leicht in heissem Alkohol und Aether, wenig in kaltem Alkohol. Die alkoholische Lösung reagirt kaum basisch und ist rechtsdrehend. Mit Säuren bildet die Base meist hübsch krystallisirende Salze und vereinigt sich mit Methyljodid in alkoholischer Lösung zu einem krystallisirenden Jodmethylat, $C_{22}H_{26}N_2O_4$, $CH_3J + 3H_2O$, welches farblos ist, und einem anderen Jodmethylat, welches 1 Mol. H_2O enthält und gelb gefärbt ist.

Chairamidin, $C_{22}H_{26}N_2O_4 + H_2O$, bildet ein amorphes Pulver,

das bei 126 bis 128° schmilzt und dessen alkoholische Lösung schwach rechtsdrehend ist. Seine Salze bilden eine Gallerte.

Conchairamidin, $C_{22}H_{26}N_2O_4 + H_2O$, mit den vorgenannten Alkaloiden isomer, scheidet sich aus seinen Lösungen meist als Oel ab, das allmählich krystallinisch erstarrt und dann bei 114 bis 115° schmilzt. Die in Alkohol und Aether leicht lösliche Base ist linksdrehend. Das salzsaure und schwefelsaure Salz krystallisiren gut [1]).

[1]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. 225, 234 (1881).

Strychnos-Alkaloide.

(138) In den Strychnosarten kommen hauptsächlich zwei Alkaloide vor, nämlich Strychnin und Brucin, welche sich beide durch ungewöhnlich hohe Giftigkeit auszeichnen. Am reichsten an diesen Basen ist die Brechnuss (*Strychnos nux vomica*), sowie die Ignatiusbohne, der Samen von *Strychnos Ignatii*. Sie kommen entweder gemeinsam, und dann wenigstens theilweise an Aepfelsäure resp. Kaffeegerbsäure gebunden, oder auch einzeln in verschiedenen ostindischen und afrikanischen Arten der Gattung Strychnos vor. Die beiden Basen sind nur selten in allen Theilen derselben Pflanze vorhanden.

In den südamerikanischen Strychnosarten scheinen weder Strychnin noch Brucin vorhanden zu sein. Dieselben sind vielmehr durch die Curarealkaloide, unter denen Curarin, Tubocurarin und Curin die wichtigsten sind, vertreten. Letztere, sowie Strychnin und Brucin, haben bei den Naturvölkern schon seit unvordenklichen Zeiten eine wichtige Rolle als die wirksamen Bestandtheile der Pfeilgifte gespielt[1]).

Man rechnet gewöhnlich die Strychnosbasen zu der Chinolingruppe der Alkaloide, weil ihre wichtigsten Repräsentanten, Strychnin und Brucin, als hydrirte Chinolinderivate aufgefasst werden, ohne dass bisher — was gleich zu bemerken ist — für diese Annahme bestimmte Beweise vorgebracht worden sind; sie könnten nämlich ebenso gut hydrirte Indolderivate sein, wie weiter unten gezeigt wird. Ueber den inneren Bau der Curarebasen herrscht zur Zeit noch völlige Unkenntniss. Aus pharmakognostischen Gründen werden sie aber — wie auch sonst üblich — in Zusammenhang mit Strychnin und Brucin behandelt.

Strychnin, $C_{21}H_{22}N_2O_2$.

a) Zusammensetzung und Constitution.

(139) Diese Base wurde im Jahre 1818 von Pelletier und Caventou[2]) in der Ignatiusbohne, in dem Samen und der Rinde von *Strychnos nux vomica* und in dem japanischen Pfeilgifte Upas Tieuté

[1]) Kunz-Krause, Einleitung in das Studium der Alkaloide von Guareschi, 1896, S. 499. — [2]) Berzelius, Jahresber. 1, 95; 8, 371.

aufgefunden. Ausserdem kommt die Base in der Wurzelrinde von *Strychnos colubrina* und *Strychnos ligustrina* vor.

Seit dem Jahre 1823 waren Strychnin und das mit demselben fast gleichzeitig (1819) entdeckte Brucin der Gegenstand vieler Untersuchungen, welche anfangs hauptsächlich die Feststellung der Zusammensetzung verfolgten. Aber erst im Jahre 1839 gelang es Regnault[1]), die richtigen Formeln festzustellen, und zwar für Strychnin $C_{21}H_{22}N_2O_2$ und für Brucin $C_{23}H_{26}N_2O_4$; dieselben wurden indess von Liebig[2]), welcher sich gleichzeitig mit dem gleichen Gegenstande beschäftigte und zu anderen Resultaten gelangt war, angezweifelt. Es herrschte deshalb einige Zeit über den Gegenstand Unsicherheit. Im Jahre 1849 wurde die Entscheidung durch die Untersuchungen von Nicholson und Abel[3]) gebracht, welche die Zahlen von Regnault völlig bestätigten. Später sind zwar noch seitens Schützenberger[4]), Claus und Glassner[5]) etc. Zweifel geäussert und dem Strychnin ist die Einheitlichkeit abgesprochen worden, was sich jedoch als völlig unbegründet erwiesen hat.

Die Arbeiten, welche für die Beurtheilung der Structur des Strychnins von Wichtigkeit gewesen sind, beginnen (1854) mit einer Untersuchung von How[6]), aus welcher hervorging, dass nur das eine Stickstoffatom basischen Charakter hat, indem das Strychnin nur ein Molecul Aethyljodid aufzunehmen vermag. Einige Jahre später wurde dies von Stahlschmidt[7]), welcher die Einwirkung von Methyljodid auf Strychnin und Brucin studirte, bestätigt. Wichtig für die Erkenntniss der verschiedenen Function der beiden Stickstoffatome ist auch die Beobachtung von Wanklyn und Chapman[8]), dass die beiden Basen durch Behandlung mit Kaliumpermanganat oder concentrirtem Kali die Hälfte der Stickstoffmenge als Ammoniak abspalteten. Da die Amine dies nicht thun, war zu schliessen, dass das zweite Stickstoffatom nicht in aminartiger Bindung vorhanden sei.

Schon Pelletier[9]) hatte die Einwirkung von Chlor auf Strychnin studirt, ohne die erhaltenen Substitutionsproducte näher zu beschreiben. Laurent[10]) stellte dann ein Monochlorstrychnin dar. Aus den späteren Untersuchungen von Richet und Bouchardat[11]), von Beckurts[12]), Shenstone[13]), Stoehr[14]), Loebisch und Schoop[15]) ging hervor, dass ein bis drei Wasserstoffatome gegen Halogen ausgetauscht werden können. Die letztgenannten Forscher zeigten, dass

---

[1]) Ann. Chem. Pharm. **26**, 17 (1838); **29**, 59 (1839). — [2]) Poggend. Annal. **21**, 487 (1831); Ann. Chem. Pharm. **26**, 41 (1838); **29**, 62 (1839). — [3]) Ibid. **71**, 93 (1849). — [4]) Ibid. **108**, 350 (1858). — [5]) Ber. deutsch. chem. Ges. **14**, I, 773 (1881). — [6]) Ann. Chem. Pharm. **92**, 338 (1854). — [7]) Poggend. Annal. **108**, 513 (1859). — [8]) Jahresber. Chem. *1868*, S. 296. — [9]) Ann. Chem. Pharm. **29**, 48 (1839). — [10]) Ibid. **69**, 14 (1849). — [11]) Compt. rend. **91**, 990 (1880). — [12]) Ber. deutsch. chem. Ges. **18**, I, 1235 (1885). — [13]) Ibid. **18**, Ref. 193 (1885). — [14]) Ibid. **20**, I, 814 (1887). — [15]) Monatsh. Chem. **6**, 855 (1885).

das von ihnen erhaltene Monobromstrychnin mit einem von Beckurts erhaltenen Körper derselben Zusammensetzung nicht identisch, sondern isomer ist. Es sind also in diesen Fällen verschiedene Wasserstoffatome durch Halogen ersetzt worden.

Auch durch Einwirkung von Schwefelsäure und Salpetersäure sind Substitutionsproducte, in denen ein resp. zwei Wasserstoffatome ersetzt sind, erhalten worden. Da die Substitution mit derselben Leichtigkeit wie in der Benzolreihe stattfindet, deutet schon dieser Umstand auf das Vorhandensein eines Benzolkernes im Strychnin hin.

Von Oxydationsmitteln wird das Strychninmolecul relativ leicht angegriffen. Bei der Anwendung von rauchender Salpetersäure unter Erwärmen entsteht (aus Bromstrychnin) nur Pikrinsäure[1]), deren Bildung interessant ist, weil dadurch das Vorhandensein der Benzolgruppe bestätigt wird. Durch längeres Kochen mit verdünnter Salpetersäure (20 Proc.) entstehen ausser Pikrinsäure und Oxalsäure eine Menge nitrirter Producte (Tafel[2]), unter denen eines von der Zusammensetzung $C_{10}H_5N_3O_8$ in grösserer Menge gebildet wird und leicht krystallisirt. Diese Verbindung enthält eine Nitrogruppe, da sie durch Zinn und Salzsäure in eine Aminosäure, $C_{10}H_7(NH_2)N_2O_4$, übergeht. Ausserdem stellt sie eine Carbonsäure dar, da sie beim Erhitzen nach der Gleichung

$$C_{10}H_5N_3O_8 = CO_2 + C_9H_5N_3O_6$$

zerfällt. Der gebildete Körper, von Tafel Dinitrostrychol genannt, hat ebenfalls saure Eigenschaften und bildet zwei Reihen von Salzen, nämlich mit einem Aequivalent der Alkalien gelbe, neutrale Salze, mit zwei Aequivalenten rothe, alkalisch reagirende. Ferner gelang es Tafel, einen Monomethylester resp. Aether darzustellen, welcher mit Alkalien nur unter Bildung rother Salze von alkalischer Reaction zusammentritt. Dinitrostrychol enthält nach Tafel's Ansicht zwei Nitrogruppen und zwei Hydroxyle, von denen das eine seinen stark sauren Charakter der Nachbarschaft der beiden Nitrogruppen verdankt. Dem Dinitrostrychol käme demnach die Formel $C_9H_3(NO_2)_2(OH)_2N$, und der Dinitrostrycholcarbonsäure, woraus es entsteht, die Formel $C_9H_2(NO_2)_2(OH)_2(CO_2H)N$ zu. Nach Tafel kann der erstgenannte Körper als ein Dinitrodioxy-chinolin resp. -isochinolin aufgefasst werden, womit seine Zusammensetzung übereinstimmt.

Durch längere Einwirkung von concentrirter Salpetersäure auf Strychnin erhielt R. Schiff[3]) eine Säure von der Zusammensetzung $C_{16}H_{11}N_4O_{15}$.

Einen Körper von demselben Kohlenstoffgehalt erhielt Hanssen[4]) durch Oxydation von Strychnin mit Chromsäure und Schwefelsäure.

---

[1]) Shenstone, Ber. deutsch. chem. Ges. 18, Ref. 193 (1885). — [2]) Ibid. 26, I, 334 (1893); Ann. Chem. Pharm. 301, 299 (1898). — [3]) Jahresber. Chem. *1878*, S. 910. — [4]) Ber. deutsch. chem. Ges. 18, II, 1917 (1885).

Er besitzt die Zusammensetzung $C_{16}H_{18}N_2O_4 + H_2O$ und hat deshalb Interesse, weil es schon früher demselben Forscher gelungen war, diese Substanz auch vom Brucin ausgehend zu erhalten. Doch ist zu erwähnen, dass es später nicht geglückt ist, dieses Oxydationsproduct wieder darzustellen [1]).

Ferner erhielten fast gleichzeitig Hanriot [2]) und Plugge [3]) durch Oxydation von Strychnin mit Kaliumpermanganat eine einbasische, aber nicht besonders gut charakterisirte Säure von der Formel $C_{11}H_{11}NO_3 + H_2O$, welche von dem Letztgenannten Strychninsäure genannt wurde. Dieser Name ist jedoch später einem anderen Spaltungsproducte beigelegt worden (vergl. das folgende).

Schon frühzeitig wurde die Zersetzung des Strychnins in der Hitze in Gegenwart verschiedener Agentien studirt. Obwohl solche pyrogenen Reactionen im allgemeinen für die Constitutionsbestimmung von untergeordnetem Werthe sind, mögen diese Arbeiten hier doch kurz erwähnt werden. Schon 1842 giebt Gerhardt [4]) an, dass Strychnin bei der Destillation über Kali Chinolin liefert. Goldschmidt [5]) erhielt in derselben Weise Indol. Beim Destilliren von salzsaurem Strychnin mit Kalk entstehen nach Stoehr [6]) Ammoniak, Aethylamin, Aethylen, Skatol, sowie Pyridinbasen, unter denen β-Picolin durch Ueberführung in Nicotinsäure erkannt wurde. Loebisch und Schoop [7]) erhielten dagegen bei der Destillation des Alkaloids über Zinkstaub Carbazol neben Wasserstoff, Ammoniak, Aethylen und Acetylen. Carbazol tritt auch beim Erhitzen von Strychnin mit Natron auf [Loebisch und Malfatti [8])].

Aus den genannten Spaltungen in der Hitze scheint hervorzugehen, dass Strychnin einen Kern enthält, welcher entweder mit Chinolin oder mit Indol in Beziehung steht.

(140) Für die Constitutionsbestimmung viel wichtiger als die bisher erwähnten Umwandlungen des Strychnins haben sich die durch Wasseranlagerung erzeugten sogenannten Oxy- resp. Hydrostrychnine erwiesen. Die ersten Angaben über die Bildung solcher Körper findet man bei Schützenberger [9]), welcher durch Einwirkung von Kaliumnitrit auf die wässerige Lösung des schwefelsauren Strychnins zwei Körper, Oxy- und Dioxystrychnin, von der Zusammensetzung $C_{21}H_{28}N_2O_6$ resp. $C_{21}H_{28}N_2O_7$ erhielt, und zwar, wie er angiebt, nach folgenden Gleichungen gebildet:

$$C_{21}H_{22}N_2O_2 + 3H_2O + O = C_{21}H_{28}N_2O_6;$$
$$C_{21}H_{22}N_2O_2 + 3H_2O + 2O = C_{21}H_{28}N_2O_7.$$

---

[1]) Tafel, Ann. Chem. Pharm. **301**, 297 (1898); Tafel und Moufang, ibid. **304**, 35 (1899). — [2]) Compt. rend. **96**, 1671 (1883). — [3]) Ber. deutsch. chem. Ges. **16**, II, 2683 (1883). — [4]) Ann. Chem. Pharm. **44**, 279 (1842). — [5]) Ber. deutsch. chem. Ges. **15**, II, 1977 (1882). — [6]) Ibid. **20**, I, 810; II, 2727 (1887). — [7]) Monatsh. Chem. **7**, 609 (1886). — [8]) Ibid. **9**, 626 (1888). — [9]) Jahresber. Chem. *1858*, S. 373.

In diesen Fällen ist zwar, ausser den Elementen des Wassers, auch überschüssiger Sauerstoff hinzugetreten. Doch ist zu bemerken, dass Claus und Glassner[1]), welche die Arbeit von Schützenberger wiederholten, wohl die von dem Letzteren beschriebenen Körper erhielten, aber zugleich fanden, dass sie stickstoffreicher sind, und demnach nicht in dem oben angegebenen Verhältniss zum Strychnin stehen, sondern wahrscheinlich Nitroderivate darstellen.

Dagegen gelang es Gal und Etard[2]), durch Erhitzen von Strychnin mit Barytwasser in zugeschmolzenen Röhren zwei krystallisirte Verbindungen, Dihydrostrychnin und Trihydrostrychnin, darzustellen, für welche sich die Formeln $C_{21}H_{26}N_2O_4 (C_{21}H_{22}N_2O_2 + 2H_2O)$ und $C_{21}H_{28}N_2O_5 (C_{21}H_{22}N_2O_2 + 3H_2O)$ ergaben. Ferner erhielten Loebisch und Schoop[3]) durch Kochen von Nitrostrychnin mit alkoholischem oder wässerigem Kali einen sauren Körper von der Zusammensetzung $C_{21}H_{24}(NO_2)N_2O_4[C_{21}H_{20}(NO_2)N_2O_2 + 2H_2O]$, welchen sie Xanthostrychnol nannten, da er orangegelb gefärbt war und ein rubinrothes Kaliumsalz lieferte. Durch Säuren wurden demselben wieder zwei Molecule Wasser entzogen, unter Rückbildung von Nitrostrychnin.

Das Strychnin selbst geht durch Einwirkung von Natriumalkoholat in das sogenannte Strychnol, $C_{21}H_{26}N_2O_4 (C_{21}H_{22}N_2O_2 + 2H_2O)$, über, welches, wie das Xanthostrychnol, sowohl basische wie schwach saure Eigenschaften besitzt. Das Strychnol verliert beim Kochen mit verdünnten Säuren Wasser und geht wieder in Strychnin über. Aus der alkalischen Lösung wird es durch Kohlensäure ausgefällt, was Loebisch und Schoop zu der Annahme führte, dass Strychnol ein Phenol wäre.

Im Jahre 1890 nahm J. Tafel die Untersuchung dieser Hydrate des Strychnins, sowie einiger anderer Verbindungen des Alkaloids auf. Diese werthvollen Arbeiten haben das wichtigste geliefert, was wir zur Zeit über die chemische Natur dieses Körpers wissen. Zunächst zeigte Tafel[4]), dass dem wasserfreien Strychnol nicht die von Loebisch und Schoop ermittelte Zusammensetzung, sondern die Formel

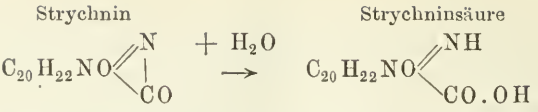
$$C_{21}H_{24}N_2O_3 (C_{21}H_{22}N_2O_2 + H_2O)$$

zukommt. Aus seinem Verhalten bei der Nitrosirung, wobei ein Nitrosamin entsteht, sowie bei der Methylirung hat Tafel geschlossen, dass das Strychnol eine Iminocarbonsäure sei, die er deshalb Strychninsäure nannte; sie wäre durch hydrolytische Spaltung des Strychnins entstanden, welches eine säureamidartige Gruppe enthält:

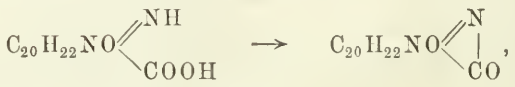
---

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. **14**, I, 773 (1881). — [2]) Jahresber. Chem. *1878*, S. 910; *1879*, S. 820. — [3]) Monatsh. Chem. 6, 851 (1885); 7, 75 (1886). — [4]) Ber. deutsch. chem. Ges. **23**, II, 2738 (1890); Ann. Chem. Pharm. **264**, 37 (1891).

Strychnin Strychninsäure



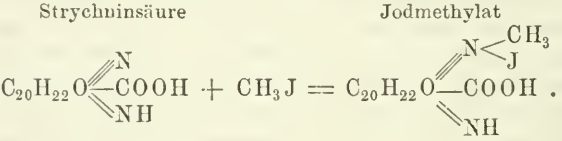
Zwar liess sich das Carboxyl nicht direct durch Esterbildung nachweisen, da Strychnol durch die dazu nöthigen Mineralsäuren glatt in Strychnin zurückverwandelt wird:



aber die folgenden Umwandlungen der Strychninsäure liessen über ihre Natur keinen Zweifel.

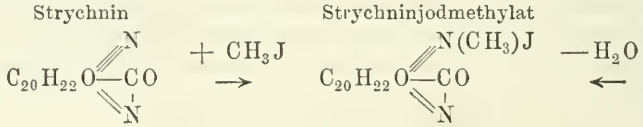
Tafel zeigte, dass, wenn das Natriumsalz der Strychninsäure in alkoholischer Lösung mit Jodmethyl in der Kälte behandelt wird, das Natronsalz eines Jodmethylats entsteht, welches das Jodatom und das Methyl an das andere im Molecul der Strychninsäure vorhandene Stickstoffatom gebunden enthält, da die daraus mit Säuren erhaltene Jodmethylstrychninsäure ein Nitrosamin zu bilden vermag. Die Reaction findet demnach statt nach der Gleichung:

Strychninsäure Jodmethylat

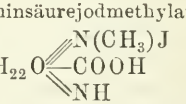


Dieses Jodmethylat verliert, ganz wie die Strychninsäure selbst, beim Behandeln mit warmen, verdünnten Säuren Wasser und geht in einen Körper über, welcher durch directe Addition von Jodmethyl an Strychnin entsteht (Stahlschmidt[1]):

Strychnin Strychninjodmethylat



Strychninsäurejodmethylat

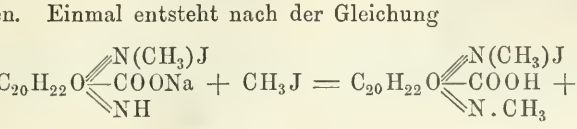


Im Strychninjodmethylat bildet also dasjenige Stickstoffatom die Ammoniumgruppe, welches bei der Hydrolyse nicht afficirt wird.

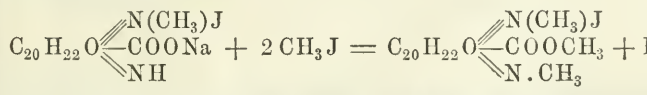
Wird das Natriumsalz des Strychninsäurejodmethylats in methylalkoholischer Lösung mit überschüssigem Jodmethyl bei 100° digerirt,

[1]) Jahresber. Chem. *1859*, S. 395.

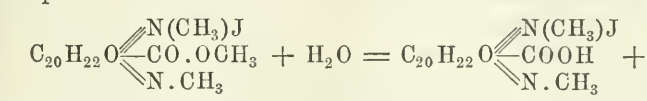
so entstehen zwei Körper unter Eintritt von einer resp. zwei Methylgruppen. Einmal entsteht nach der Gleichung



das Jodmethylat der n-Methylstrychninsäure, welche Verbindung noch den Charakter einer Säure zeigt. Das andere Product verdankt seine Bildung der Reaction

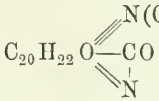


d. h. es ist das Jodmethylat des n-Methylstrychninsäureesters. Dem entsprechend hat es keine saure Eigenschaften mehr. Es wird durch Verseifen mit methylalkoholischem Kali oder Salzsäure in den ersten Körper zurückverwandelt:

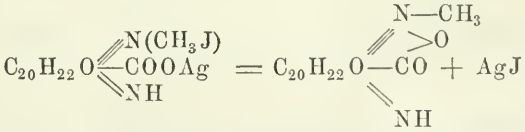


Dadurch ist der Beweis für die Carbonsäurenatur der Strychninsäure mit aller Schärfe geführt.

Ferner zeigte Tafel, dass das Silbersalz des Strychninsäurejodmethylats beim Erwärmen mit Wasser in eine Base $C_{22}H_{26}N_2O_3$ übergeht, die mit dem früher[1]) von demselben Forscher dargestellten sogenannten Methylstrychnin identisch ist. Die letztere Base war durch Umlagerung des aus Strychninjodmethylat erhaltenen Ammoniumhydroxyds:



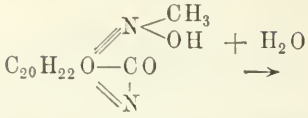
gewonnen worden. Aus der erstgenannten Bildungsweise



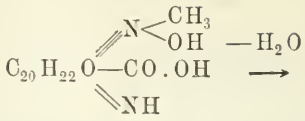
geht hervor, dass das Methylstrychnin ein betaïnartiges Gebilde ist. Seine Entstehung aus dem Strychninmethylammoniumhydroxyd setzt demnach eine intermediäre Aufspaltung der in diesem Körper vorhandenen Bindung zwischen Carbonyl und Stickstoff voraus, worauf eine Wasserabspaltung später folgt:

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 23, II, 2732 (1890).

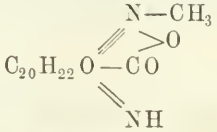
Strychninmethyl-ammoniumhydroxyd



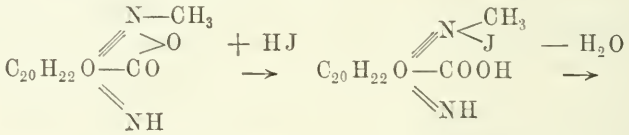
Intermediäres Product

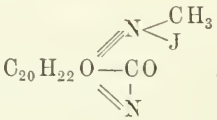


Methylstrychnin

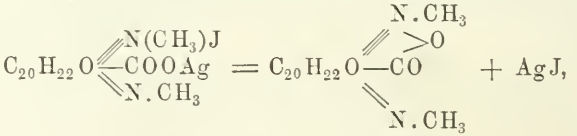


Umgekehrt geht das Methylstrychnin oder, wie es rationeller bezeichnet wird, das Methylbetaïn der Strychninsäure, durch verdünnte, kalte Jodwasserstoffsäure zunächst in das Jodmethylat der Strychninsäure über, welches erst beim Erwärmen mit Wasser oder verdünnten Säuren das Strychninjodmethylat liefert:

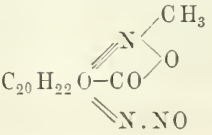




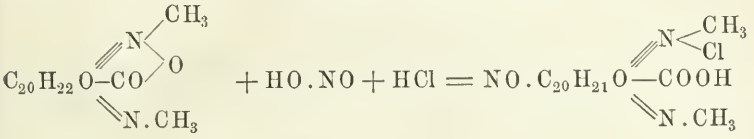
Ebenso wie das Jodmethylat der Strychninsäure verhält sich das Jodmethylat der n-Methylstrychninsäure. Sein Silbersalz liefert beim Kochen mit Wasser eine Base $C_{23}H_{28}N_2O_3$, die Tafel auch durch Behandlung des Additionsproductes von Jodmethyl an Methylstrychnin mit Silbersulfat und Baryt erhalten hatte. Seine Bildung aus dem Jodmethylat der n-Methylstrychninsäure erfolgt also nach der Gleichung:



und es ist demnach, wie das Methylstrychnin, ein Betaïn. Diesem Befunde gemäss verhalten sich die beiden Körper gegen salpetrige Säure verschieden. Während das Methylstrychnin ein Nitrosamin von der Formel



liefert, wird das Dimethylstrychnin in einen Nitrosokörper verwandelt, welcher dem Nitrosodimethylanilin gänzlich entspricht. Da bei der Bildung des letzteren in salzsaurer Lösung gearbeitet werden muss, wird gleichzeitig die Betaïnbindung gesprengt, und man erhält ein salzsaures Salz der Nitrosochlormethyl-n-methylstrychninsäure:



Die Analogie zwischen Dimethylstrychnin und Dimethylanilin zeigt sich auch darin, dass beim Erwärmen mit Benzaldehyd und Chlorzink die Leukobase eines grünen Farbstoffs und mit Diazobenzolsulfonsäure ein gelber Farbstoff entstehen. Dadurch wird erwiesen, dass die Gruppe $N.CH_3$ in Dimethylstrychnin und die NH-Gruppe in der Strychninsäure resp. der mit dem Carboxyl verbundene Stickstoff im Strychnin in directer Bindung mit einem Benzolkern vorhanden sind, denn die erwähnten Reactionen sind bisher nur bei tertiären Aminen der Benzolgruppe beobachtet worden. Das Carboxyl muss ausserdem noch auf irgend eine Weise mit diesem Benzolkern zusammenhängen, anderenfalls müsste bei der Wasseraufnahme eine Spaltung des Moleculs stattfinden, während die entstehende Strychninsäure noch sämmtliche Kohlenstoffatome des Strychnins enthält.

(141) Bei der Untersuchung der oben (S. 245) erwähnten, von Gal und Etard durch Einwirkung von Barytwasser bei 130° dargestellten Di- und Trihydrostrychnine, $C_{21}H_{26}N_2O_4$ und $C_{21}H_{28}N_2O_5$, gelangte Tafel[1]) zu dem Resultate, dass nur der erstere Körper existirt. Derselbe ist ein krystallwasserhaltiges Isomeres der Strychninsäure und erwies sich in fast allen Reactionen derselben völlig analog. Sie bildet durch Kohlensäure zerlegbare Alkalisalze, sowie ein Nitrosamin und reducirt ammoniakalische Silberlösung. Mit Jodmethyl entsteht ein Jodmethylat, welches gegen Säuren beständig ist und nicht in Strychninjodmethylat übergeht. Ferner werden isomere betaïnartige Isomethyl- und Isodimethylstrychnine gebildet, welche den oben genannten Isomeren völlig analog sind, etc. Tafel fasste das Dihydrostrychnin als eine Carbonsäure auf, welcher er den Namen Isostrychninsäure gab. Die charakteristische Verschiedenheit der Isostrychninsäure von ihrem Isomeren liegt darin, dass dieselbe nicht wieder glatt in Strychnin zurückverwandelt werden kann; sie bildet mit verdünnten Säuren Salze. Tafel zeigte, dass die Bildung der beiden Säuren aus Strychnin nicht

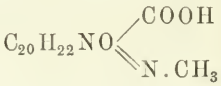
[1]) Ann. Chem. Pharm. 264, 44 (1891).

auf der verschiedenen Natur des angewandten Alkalis beruht. Vielmehr entstehen beide neben einander, sowohl durch alkoholisches Natron wie durch Barytwasser. Nur die Temperatur spielt hierbei eine Rolle, indem bei höherer Temperatur vorzugsweise die Isostrychninsäure gebildet wird.

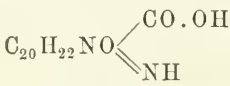
Die Ursache der Isomerie der Strychninsäure und Isostrychninsäure ist bis jetzt unaufgeklärt geblieben.

Die Untersuchungen von Tafel[1]) über einige Derivate der Isostrychninsäure lieferten weiteres Material für die Beurtheilung der Constitution des Strychnins.

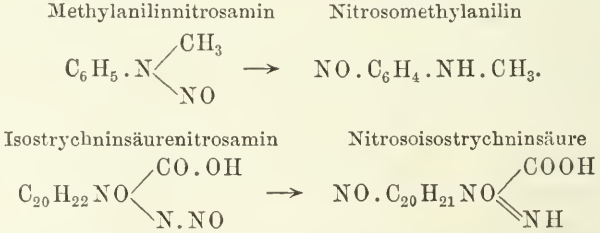
Die durch Einwirkung von Methyljodid auf das Hydrojodid der Isostrychninsäure erhaltene n-Methylisostrychninsäure von der Formel



verhält sich dem oben genannten Dimethylstrychnin, sowie den Dimethylanilinen völlig analog und bildet, mit Benzaldehyd und Zinkchlorid erhitzt, die Leukoverbindung eines schön grünen Farbstoffs, mit Diazobenzolsalzen einen Azofarbstoff und mit salpetriger Säure eine grüne Nitrosoverbindung. Dem entsprechend verhält sich die unsubstituirte Isostrychninsäure



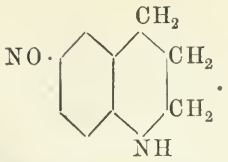
wie ein Monoalkylanilin. Die Nitrosaminverbindung lässt sich, ähnlich wie das Nitrosamin des Methylanilins[2]), in ein Nitrosoderivat umlagern, welches ohne Zweifel die substituirende Gruppe an dem Benzolkern enthält:



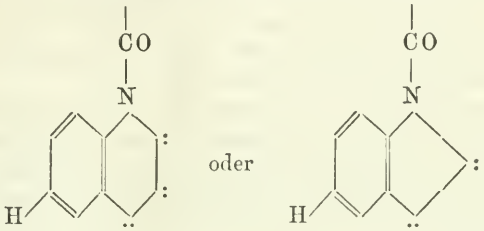
Die letztere Verbindung giebt die Liebermann'sche Reaction nicht und ist gegen Alkalien beständig. Ein gleiches Verhalten zeigt auch das Nitroso-n-methyltetrahydrochinolin[3]):

---

[1]) Ann. Chem. Pharm. 268, 229 (1892). — [2]) O. Fischer und Hepp, Ber. deutsch. chem. Ges. 19, II, 2991 (1886). — [3]) Feer und Königs, ibid. 18, II, 2389 (1885).



Da auch einige andere Farbenreactionen der Strychninderivate bei Tetrahydrochinolin wiedergefunden wurden, so besteht nach Tafel eine weitgehende Aehnlichkeit im inneren Bau des Strychnins und der letzteren Base. Statt des Kernes des Tetrahydrochinolins könnte auch der des ähnlich gebauten Dihydroindols, welches ein mit diesem ähnliches Verhalten zeigen müsste, in Betracht kommen; in diesen Kernen müsste ferner die Parastelle des Benzolkernes zum Stickstoff unsubstituirt sein:



(142) Auch das Studium der Reductionsproducte des Strychnins von Seiten Tafel's [1]) hat zu wichtigen Resultaten geführt.

Zunächst gelang es Tafel, durch Kochen von Strychnin mit concentrirter Jodwasserstoffsäure und amorphem Phosphor einen krystallisirten Körper, $C_{21}H_{26}N_2O$, zu erhalten, der nach der Formel

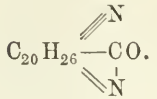
$$C_{21}H_{22}N_2O_2 + 6\,H = C_{21}H_{26}NO + H_2O$$

entsteht und Desoxystrychnin genannt wurde. Dieser verhält sich im allgemeinen dem Strychnin analog. So wird daraus ein dem Methylstrychnin entsprechendes Product erhalten, ferner zeigt er, in Vitriolöl gelöst, eine ähnliche blauviolette Färbung wie Strychnin. Beim Erhitzen mit alkoholischem Natron auf 180° bildet sich unter Hydrolyse das Natronsalz einer Säure, die, mit verdünnten Säuren behandelt, in Desoxystrychnin verwandelt wird, ähnlich, wie Strychninsäure in Strychnin übergeht. Hieraus wird ersichtlich, dass Desoxystrychnin die Carbonylgruppe des Strychnins noch enthält, wogegen das zweite Sauerstoffatom desselben eliminirt worden ist. Da Desoxystrychnin mit Methyljodid ein Jodmethylat liefert, welches seinerseits in die zugehörige Ammoniumbase verwandelbar ist, so ist auch das zweite Stickstoffatom bei der Reduction intact geblieben. Ersterem Körper kommt die Formel zu:

---

[1]) Ann. Chem. Pharm. 268, 234 (1892); 301, 285 (1898).

Desoxystrychnin

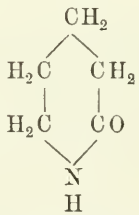


Wird das Desoxystrychnin in stark schwefelsaurer Lösung der elektrolytischen Reduction unterworfen, so entsteht nach der Gleichung

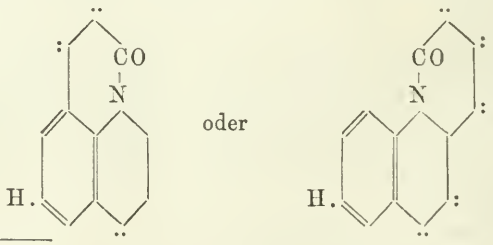
$$C_{21}H_{26}N_2O + 4H = C_{21}H_{28}N_2 + H_2O$$

ein weiteres krystallisirtes Reductionsproduct des Strychnins, welches Dihydrostrychnolin genannt wird. Eine um zwei Wasserstoffatome ärmere Base, $C_{21}H_{26}N_2$, welche ohne Zweifel den dem Strychnin entsprechenden sauerstofffreien Stammkörper darstellt, entsteht dagegen durch Behandlung des rohen Einwirkungsproductes von Jodwasserstoff und Phosphor auf Strychnin mit Natrium in siedender, amylalkoholischer Lösung. Tafel nennt diese Base Strychnolin. Es ist in den allgemeinen chemischen Eigenschaften dem oben genannten Dihydrostrychnolin völlig ähnlich (vergl. unten S. 273).

Durch den Uebergang des Strychnins in Desoxystrychnin ist die specifische physiologische Strychninwirkung stark abgeschwächt worden. Desoxystrychnin wirkt deutlich krampferregend, aber bei weitem nicht in dem Maasse wie Strychnin. Interessant ist nun, dass dem daraus erhaltenen Dihydrostrychnolin jede krampferregende Wirkung abgeht. Da das Piperidon



nach Schotten[1]) ein starkes Gift darstellt, welches in seinen physiologischen Wirkungen dem Strychnin ähnelt, während die entsprechende sauerstofffreie Base, Piperidin, physiologisch indifferent ist, scheint auch im Strychnin eine piperidonartige Atomanordnung vorhanden zu sein. Sie wäre, unter Annahme eines Tetrahydrochinolinringes, möglicherweise in folgender Weise zu formuliren:



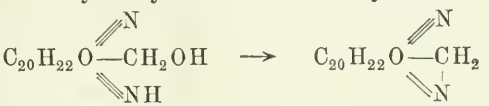
[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 21, II, 2244 (1888).

Der hohe Wasserstoffgehalt des Strychnins und die wohl darauf beruhende Unmöglichkeit, an Strychninsäure resp. Isostrychninsäure Wasserstoff zu addiren, macht die Annahme wahrscheinlich, dass der Piperidonring nicht ungesättigt ist. Es könnte allerdings auch ein Pyrrolidonderivat vorliegen, da auch die α-Pyrrolidone strychninähnliche Gifte sind (Gabriel [1]).

Durch elektrolytische Reduction geht Strychnin, wie Tafel [2]) ferner gezeigt hat, in zwei Basen, das Tetrahydrostrychnin, $C_{21}H_{26}N_2O_2$, und das Strychnidin, $C_{21}H_{24}N_2O$, über.

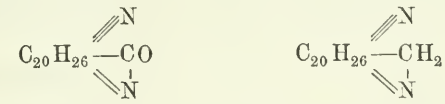
Das Tetrahydrostrychnin ist eine Iminobase und spaltet leicht, schon durch Kochen mit Salzsäure, Wasser ab, unter Bildung von Strychnidin. In Anbetracht der unten angegebenen Formel für die letztere Base lässt sich diese Umwandlung am einfachsten durch das Schema

Tetrahydrostrychnin → Strychnidin

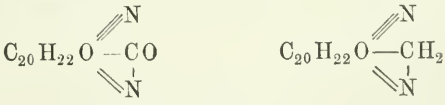


darstellen. Strychnidin zeigt in der Salzbildung, in den Farbenreactionen, im Verhalten gegen salpetrige Säure, Diazobenzolsalz und Bittermandelöl die grösste Uebereinstimmung mit Dihydrostrychnolin. Es steht also zum Strychnin in demselben Verhältniss, wie das Dihydrostrychnolin zum Desoxystrychnin, oder Piperidon zum Piperidin:

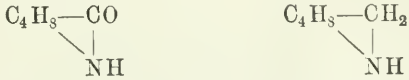
Desoxystrychnin — Dihydrostrychnolin



Strychnin — Strychnidin



Piperidon — Piperidin



Die Untersuchung des Strychnidins hat nun gelehrt, dass es ein heftig wirkendes Krampfgift darstellt, dessen Wirksamkeit dem Grade nach zwischen derjenigen des Desoxystrychnins und der des Strychnins liegt. Hieraus geht hervor, dass die specifische eminente Giftwirkung

---

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 23, II, 1773 (1890). — [2]) Ann. Chem. Pharm. 301, 289 (1898).

des Strychnins nicht der piperidonartigen Gruppirung allein, sondern zum Theil auch der zweiten sauerstoffhaltigen Gruppe zuzuschreiben ist.

In dieser Gruppe ist das Sauerstoffatom in ätherartiger Bindung anzunehmen, denn ein Hydroxyl oder ein Aldehyd- resp. Ketonsauerstoff lässt sich nicht im Strychnin nachweisen. Der Sauerstoff ist ferner als Glied einer weiteren ringförmigen Atomgruppe anzusehen, weil anderenfalls seine Eliminirung, z. B. bei der Bildung des Desoxystrychnins oder Dihydrostrychnolins (s. oben), mit einem Zerfall des Moleculs verbunden sein müsste. Der Umstand, dass gleichzeitig mit dem Ersatz jenes Sauerstoffatoms durch Wasserstoff zwei weitere Wasserstoffatome addirt werden (Bildung von Desoxystrychnin), macht ausserdem die Annahme wahrscheinlich, dass jener Ring theilweise ungesättigt ist.

Auch das tertiäre Stickstoffatom des Strychnins muss mindestens einem Ringe angehören, denn die Methylammoniumbase des Strychnidins spaltet beim Erhitzen Wasser ab, ohne dass eine flüchtige Base in grösserer Menge entsteht oder überhaupt eine Sprengung des Moleculs stattfindet. Da die durch diese Spaltung entstehende, allerdings nicht in reinem Zustande erhaltene Base bei der Wiederholung der Hofmann'schen Reaction keine glatte Abspaltung einer aliphatischen Aminbase zeigt, so scheint es nicht unmöglich, dass das tertiäre Stickstoffatom gleichzeitig zwei Ringsystemen angehört.

Die Resultate obiger, von Tafel herrührender Versuche weisen also darauf hin, dass im Strychnin eine Anzahl heterocyklischer, zum grössten Theil hydrirter und unter einander verketteter Ringsysteme vorhanden sind. Die Auflösung der Constitution des Strychnins gehört jedenfalls zu den schwierigsten Aufgaben der Alkaloidchemie.

b) Darstellung und Eigenschaften des Strychnins.

(143) Strychnin wird am besten durch Verarbeitung der Brechnüsse dargestellt. Unter den verschiedenen Methoden seien folgende [1]) erwähnt.

Die Brechnüsse werden mit wässerigem Alkohol ausgekocht, die Lösung abdestillirt und der Rückstand mit Bleizucker gefällt. Das Filtrat vom Bleiniederschlag wird durch Schwefelwasserstoff entbleit, dann mit Magnesia vermischt und stehen gelassen. Den Niederschlag kocht man mit Alkohol aus und erhält zunächst Krystalle von Strychnin, während Brucin gelöst bleibt. Zur Reinigung wird das Strychnin an Salpetersäure gebunden [2]), indem man 1 Thle. fein gepulverte Base mit 60 Thln. siedendem Wasser übergiesst und hierauf unter stetem Erwärmen nach und nach so viel von einer Mischung von 7 Thln. Salpetersäure (1,185 specif. Gew.) und 10 Thln. Wasser hinzusetzt, dass nach völliger Lösung die Flüssigkeit neutral oder doch nur schwach

[1]) Beilstein, Handbuch, 3. Aufl., III, S. 934. — [2]) Guareschi, Einführung in das Studium der Alkaloide 1896, S. 503.

sauer reagirt. Der grössere Theil des Salzes scheidet sich beim Erkalten in Krystallen aus, der Rest wird aus der Mutterlauge durch eine zweite Krystallisation erhalten. Sind die gewonnenen Krystalle nicht rein weiss, sondern gelb, so war das angewandte Strychnin brucinhaltig.

Nach einer anderen Methode zieht man die Brechnüsse mit $^1/_2$ proc. Schwefelsäure aus, concentrirt den Auszug stark, vermischt ihn mit dem sechsfachen Volumen Alkohol und etwas Bleizucker, destillirt aus dem Filtrate den Alkohol ab, und fällt Strychnin und Brucin durch Magnesium und Kalk. Ueber die Trennung des Strychnins und Brucins s. weiter unten.

Nach Gerock und Skippari[1]) finden sich die Alkaloide der Strychnossamen lediglich in den Endospermzellen, während die Samenschale davon frei ist. Die von Ceylon stammenden Brechnüsse sollen bis 5,34 Proc. Strychnin enthalten. Doch ist zu bemerken, dass sowohl die Menge an Gesammtalkaloiden, wie auch das Verhältniss zwischen Strychnin und Brucin auch in verschiedenen Pflanzentheilen sehr wechselnd ist. So hat man z. B. in den Samen von *Strychnos nux vomica* 2,56 bis 3,9 Proc. Gesammtalkaloide aufgefunden, davon Strychnin und Brucin zu gleichen Antheilen vertreten, während das Stammholz nur 0,305 Proc. (fast ausschliesslich Strychnin) enthielt; in der Rinde war dagegen 1,6 Proc. Brucin neben Spuren von Strychnin vorhanden. Die Samen von *Strychnos Ignatii* enthalten ca. 2 Proc. Gesammtalkaloide mit resp. 1,5 Proc. Strychnin und 0,5 Proc. Brucin. Ebenso viel Strychnin enthalten die Samen von *Strychnos Ticuté*, welche von Brucin fast frei sind. Das Holz von *Strychnos Ligustrina* enthält dagegen kein Strychnin, aber 2,26 Proc. Brucin.

Strychnin scheidet sich aus Alkohol in farblosen, vierseitigen Prismen des rhombischen Systems aus, wasserfrei und von der Zusammensetzung $C_{21}H_{22}N_2O_2$. Der Schmelzpunkt ist etwas verschieden angegeben worden, dürfte aber bei 265 bis 266° liegen. Unter 5 mm Druck destillirt es bei 270° unzersetzt. Es ist linksdrehend; das specifische Drehungsvermögen beträgt in den Neutralsalzen etwa $-36°$.

Strychnin löst sich in etwa 7000 Thln. kaltem Wasser. Nach Crespi, welcher die Löslichkeit der Base genau bestimmt hat[2]), lösen 100 Thle. der folgenden Lösungsmittel nachstehende Mengen der krystallisirten Base: Benzol 0,607 Thle.; Alkohol (95 proc.) 0,936 Thle., absoluter Alkohol bei 8,25° 0,302 Thle., bei 56° 0,975 Thle. und bei 78° 1,846 Thle.; Aether 0,08 Thle., Isoamylalkohol (aus Fuselöl) bei 11,75° 0,525 Thle. und bei 98,5° 4,262 Thle. Die wässerige Lösung reagirt alkalisch, die der Salze mit 1 Aeq. Säuren neutral. Das

[1]) Arch. Pharm. 230, 555 (1892); Guareschi, Einführung in das Studium der Alkaloide 1896, S. 500. — [2]) Beilstein, Handbuch, 3. Aufl., III, S. 935.

Strychnin und seine Salze besitzen einen ausserordentlich bitteren, nachher metallischen Geschmack.

Als tertiäres Amin verbindet sich Strychnin leicht mit Alkylhaloiden zu Ammoniumsalzen. Das Jodmethylat[1]), $C_{21}H_{22}N_2O_2 . CH_3J$, und das Jodäthylat[2]), $C_{21}H_{22}N_2O_3 . C_2H_5J$, sind schon längere Zeit bekannt gewesen, ebenso das Chlorbenzylat[3]), $C_{21}H_{22}N_2O_2 . C_7H_7Cl$. Die aus diesen Körpern freigemachten Ammoniumbasen erleiden, wie Tafel[4]), sowie Tafel und Moufang[5]) gezeigt haben, leicht eine Umwandlung in betaïnartige Körper (vergl. auch S. 247).

Das salzsaure Salz des Strychnins, $C_{21}H_{22}N_2O_2 . HCl + 1^1/_2 H_2O$, bildet trimetrische, neutral reagirende Nadeln, welche aus der wässerigen Lösung durch Salzsäure ausgefällt werden.

Mit Platinchlorid entsteht ein gelblichweisser, in Wasser fast unlöslicher Niederschlag des Platinsalzes, $(C_{21}H_{22}N_2O_2 . HCl)_2PtCl_4$, welches sich aus der heissen, verdünnten, alkoholischen Lösung in musivgoldglänzenden Krystallen ausscheidet, die 1 oder $1^1/_2$ Mol. Krystallwasser enthalten.

Das Goldsalz, $(C_{21}H_{22}N_2O_2 . HCl)AuCl_3$, bildet eine hellgelbe Fällung, die in Alkohol löslich ist, woraus sich hellorange gefärbte Krystalle abscheiden.

Das Nitrat, $C_{21}H_{22}N_2O_2 . HNO_3$, ist officinell. Es bildet farblose, luftbeständige, glänzende Prismen von intensiv bitterem Geschmack. Das Salz löst sich in 80 Thln. Wasser von 18 bis 19° und in 2 Thln. siedendem Wasser, in 70 Thln. kaltem und 5 Thln. siedendem Alkohol, sowie in 26 Thln. Glycerin.

Das Hydrojodid, $C_{21}H_{22}N_2O_2 . HJ + H_2O$, ist ein in Wasser wenig löslicher Niederschlag. Es verbindet sich mit Jod zu dem Perjodid, $C_{21}H_{22}N_2O_2 . HJ . J_2$, welches aus Alkohol in röthlichbraunen Prismen krystallisirt, die dem rhombischen System angehören und in kaltem Wasser äusserst schwer, in heissem Alkohol dagegen leicht löslich sind.

Beim Vermischen einer alkoholischen Strychninlösung mit einer alkoholischen Ammoniumpolysulfidlösung[6]), oder beim Stehen einer mit Schwefelwasserstoff gesättigten alkoholischen Strychninlösung[7]) bilden sich orangerothe Nadeln von der Zusammensetzung $(C_{21}H_{22}N_2O_2)_2 . H_2S_6$, die in Wasser, Alkohol, Aether und Schwefelkohlenstoff unlöslich sind. Beim Uebergiessen mit concentrirter Salzsäure scheidet sich flüssiger Schwefelwasserstoff, H_2S_6 (?), ab.

Das Bichromat, $C_{21}H_{22}N_2O_2 . H_2Cr_2O_7$, ist in Wasser äusserst schwer (1 : 1815) löslich.

---

[1]) Stahlschmidt, Jahresber. *1859*, S. 395. — [2]) How, Ann. Chem. Pharm. 92, 337 (1854). — [3]) Garzarolli, Monatsh. Chem. 10, 1 (1889). — [4]) Ann. Chem. Pharm. 264, 40 (1891). — [5]) Ibid. 304, 49 (1899). — [6]) A. W. Hofmann, Ber. deutsch. chem. Ges. 1, 81 (1868); 10, I, 1087 (1877). — [7]) E. Schmidt, Ann. Chem. Pharm. 180, 288 (1876).

Strychnin wird häufig zur Zerlegung synthetisch dargestellter, racemischer organischer Säuren in die activen Componenten benutzt, weshalb eine grosse Anzahl solcher activer Strychninsalze, z. B. die der Pyroweinsäure [1]), der Schleimsäure [2]), der Phenyldichlorpropionsäure [3]), Phenyldibrompropionsäure [4]), Dihydrophtalsäure [5]) etc., beschrieben worden sind.

Strychnin und seine Salze wirken auf den Organismus tetanisirend ein. Die Reflexwirkung ist äusserst gesteigert, während das Bewusstsein im allgemeinen erhalten bleibt. Schon eine schwache periphere Reizung kann die schwersten Krämpfe hervorrufen. Strychnin ist deshalb ein sehr gefährliches Gift, welches beim Menschen schon in Dosen von 30 mg letal wirken kann, entweder durch Tetanus in den Inspirationsmuskeln oder durch allgemeine Herabsetzung der Kräfte. Die sensitiven Nervenendigungen werden von Strychnin gereizt, weshalb das Sehvermögen und die Geruchsorgane dadurch geschärft werden.

In der Therapie findet Strychnin bei Lähmungen, bei Amaurose sowie bei Dyspepsie und Störungen in der Verdauung Anwendung.

c) Reactionen und quantitative Bestimmung des Strychnins.

(144) Strychnin wird aus den wässerigen Lösungen seiner Salze durch Alkalien oder Alkalimonocarbonate, nicht aber durch die Bicarbonate gefällt.

Kaliumbichromat erzeugt in den Lösungen des Strychnins sofort einen rothgelben, krystallinischen Niederschlag des entsprechenden Chromates, das auf Zusatz von concentrirter Schwefelsäure eine blaugefärbte Lösung liefert, welche bald violett, roth und gelb wird. Bei Gegenwart von organischen Basen bleibt die letztere Reaction entweder ganz aus oder wird erheblich geschwächt, wenn man nicht das Object zuerst mit Schwefelsäure anfeuchtet und dann das Bichromat zusetzt [6]). Ein für den Nachweis von Strychnin geeignetes Reagens ist ein frisch bereitetes, erkaltetes Gemisch von 0,01 g Kaliumbichromat, 5 ccm Wasser und 8,15 ccm Schwefelsäure (1,84 specif. Gew. [7]). Auch andere Oxydationsmittel, wie Mangan- resp. Bleisuperoxyd, Ferricyankalium, Kaliumjodat erzeugen diese Färbung. Die auf Zusatz von Ceroxyduloxyd zur schwefelsauren Lösung des Strychnins auftretende intensiv blaue Färbung ist ziemlich beständig; sie geht nach und nach in Kirschroth resp. Blassroth über.

Concentrirte Salpetersäure löst Strychnin mit gelber Farbe auf.

---

[1]) Ladenburg, Ber. deutsch. chem. Ges. **28**, I, 1170 (1895). — [2]) Ruhemann und Dufton, Journ. Chem. Soc. **59**, 754 (1891). — [3]) Liebermann und Finkenbeiner, Ber. deutsch. chem. Ges. **26**, I, 833 (1893). — [4]) Liebermann und Hartmann, ibid. **26**, 1, 829 (1893). — [5]) Proost, ibid. **27**, III, 3185 (1894). — [6]) Vogel, Jahresber. *1853*, S. 687. — [7]) Flückiger, Zeitschr. anal. Chem. **28**, 102 (1889).

Wird die Base mit rauchender Salpetersäure eingedunstet und der Rückstand mit einer vierprocentigen alkoholischen Kalilösung behandelt, so entsteht eine violette Färbung, wie beim Atropin (Vitali'sche Reaction); sie zeichnet sich aber durch grosse Vergänglichkeit aus, während die Atropinreaction beständig ist (Menegazzi[1]).

Zum Unterschied von Brucin, welches unter Bildung von Dichlorbrucin in Lösung geht, wirkt Chlorwasser auf Strychnin nicht lösend ein, was zur qualitativen Unterscheidung der beiden Basen benutzt werden kann.

Eine empfindliche Reaction auf Strychnin fand Mandelin[2]) in der Einwirkung von einigen Tropfen einer Lösung von 1 Thl. Ammoniumvanadat in 1000 Thln. Schwefelsäure ($H_2SO_4 . H_2O$) auf die trockene Base. Hierbei entsteht eine blaue Färbung, die allmählich zinnoberroth wird. Zusatz von Kalilauge macht die Lösung dauernd rosa- bis purpurroth. Die Reaction gelingt auch bei Gegenwart anderer Alkaloide.

(145) Zur quantitativen Bestimmung der Gesammtalkaloide in der Brechnuss empfiehlt Keller[3]) folgendes Verfahren. Man übergiesst 12 g der gepulverten Droge in einem trockenen, 200 ccm fassenden Medicinglase mit 80 g Aether und 40 g Chloroform, fügt nach einer halben Stunde 10 ccm Ammoniak hinzu und schüttelt die Mischung während einer Stunde wiederholt kräftig durch. Man versetzt hierauf die Flüssigkeit mit der nöthigen Menge (15 bis 20 ccm) Wasser, welches zur Verhütung von Emulsionbildung in mehreren Portionen hinzugesetzt wird. Die Mischung wird so lange kräftig geschüttelt, bis die Chloroformätherlösung klar geworden ist. Von dieser werden dann 100 g abgegossen und in einem Scheidetrichter zuerst mit 50, dann mit 25 ccm 0,5procentiger Salzsäure ausgeschüttelt. Die vereinigten Auszüge werden, wenn sie trübe sind, durch ein kleines angefeuchtetes und nachzuwaschendes Filter filtrirt, in den Scheidetrichter zurückgebracht und nach dem Uebersättigen mit Ammoniak so oft mit einer Mischung von je 30 g Chloroform und 10 g Aether ausgeschüttelt, bis einige Tropfen der wässerigen Flüssigkeit nach dem Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure durch Kaliummercurijodid nicht mehr getrübt werden. Die nöthigenfalls filtrirten Chloroformätherlösungen werden aus einem tarirten Kölbchen abdestillirt, wobei die Alkaloide in Form eines farblosen oder schwach gelblichen Firnisses zurückbleiben. Durch mehrmaliges Uebergiessen mit 5 ccm Aether und Wegkochen desselben im Wasserbade lässt sich der Firniss in ein weisses, krystallinisches, zur Wägung geeignetes Pulver verwandeln. Diese letztere Operation ist

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 27, IV, 275 (1894). — [2]) Zeitschr. anal. Chem. 23, 240 (1884). — [3]) Einführung in das Studium der Alkaloide von Guareschi, S. 504 (1896).

nothwendig, um das in dem Firniss noch zurückgehaltene Chloroform zu entfernen. Zur Controle der gewichtsanalytisch gewonnenen Werthe löst man die Alkaloide in $^1/_{100}$ Normalsalzsäure auf, und titrirt den Säureüberschuss mit $^1/_{100}$ Normalnatronlauge, unter Anwendung von Jodeosin als Indicator, zurück. Unter der den thatsächlichen Verhältnissen entsprechenden Annahme, dass Strychnin und Brucin in der Brechnuss in gleichen Gewichtsmengen vorhanden sind, entspricht 1 ccm $^1/_{100}$ Normalsäure 0,00364 g Strychnin + Brucin, oder 0,00334 g Strychnin.

Zur Ermittelung des absoluten Gehaltes an einem jeden der beiden Alkaloide operirt man entweder nach der Methode von Beckurts und Holst[1]) oder nach derjenigen von Gerock[2]).

Erstere beruht auf der Unlöslichkeit des Ferrocyanstrychnins in stark salzsaurer Lösung; dieses Salz entsteht nach der Gleichung:

$$C_{21}H_{22}N_2O_2 + 4\,HCl + K_4Fe(CN)_6 = C_{21}H_{22}N_2O_2 . H_4Fe(CN)_6 + 4\,KCl.$$

Da nach derselben 244 Thle. krystallisirtes Ferrocyankalium 334 Thle. Strychnin als saures Ferrocyanat ausfällen, so lässt sich, da die entsprechende Brucinverbindung weit löslicher ist, das Strychnin mittelst einer Ferrocyankaliumlösung von bekanntem Gehalt (0,5 : 100) titriren.

Nachdem der Gesammtalkaloidgehalt ermittelt wurde, säuert man die erhaltene neutrale Lösung mit Salzsäure stark an, concentrirt auf einen Alkaloidgehalt von 0,5 bis 1,0 Proc. und fügt so lange von der Ferrocyankaliumlösung hinzu, bis eine durch eine zwei- bis dreifache Lage Fliesspapier gegangene Probe der Flüssigkeit mit verdünntem Eisenchlorid die Berlinerblaureaction giebt. Die Differenz zwischen dem derart ermittelten und nach obiger Gleichung zu berechnenden Strychningehalt und der Gesammtbasenmenge ergiebt den Brucingehalt.

Die zweite, von Gerock angegebene Methode beruht auf dem verschiedenen Verhalten der Pikrate der beiden Basen gegen Salpetersäure von 1,056 specif. Gew., welche bei Wasserbadtemperatur lediglich das Brucinpikrat zersetzt. Die Alkaloide werden unter kurzem Erwärmen und in möglichst neutraler Lösung mittelst Pikrinsäure ausgefällt, die Pikrate auf einem gewogenen Filter gesammelt, mit kaltem Wasser gewaschen, bis das Waschwasser farblos abläuft, bei 105° getrocknet und gewogen. Die getrockneten Pikrate bringt man hierauf vollständig in ein Becherglas hinein und digerirt sie auf dem Wasserbade mit Salpetersäure obiger Concentration (10 Proc. Salpetersäure), indem man die erwärmte Säure zur Zersetzung des auf dem Filter

[1]) Pharm. Centralh. 28, 119 (1887); 30, 574 (1889). — [2]) Arch. d. Pharm. 227, 158 (1889); 230, 347 (1892); vergl. Guareschi, Einführung in das Studium der Alkaloide, S. 504 (1896).

gebliebenen Pikrats zunächst mehrmals durch ersteres gehen lässt, wäscht hierauf das Filter aus, neutralisirt genau und säuert mit Essigsäure schwach an. Das unverändert gebliebene Strychninpikrat sammelt man nach dem Erkalten der Flüssigkeit wieder auf dem gleichen Filter, wäscht aus, trocknet bei 105° und wägt. Die Differenz wird als Brucinpikrat in Rechnung gezogen und aus der Zusammensetzung der beiden Verbindungen (Strychninpikrat, $C_{21}H_{22}N_2O_2 . C_6H_2(NO_2)_3OH$, enthält 59,32 Proc. Base, Brucinpikrat, $C_{23}H_{26}N_2O_4 . C_6H_2(NO_2)_3OH$, dagegen 63,24 Proc. Base) der Gehalt an Brucin und Strychnin ermittelt.

d) Substitutionsproducte des Strychnins.

(146) Wie schon in der Einleitung zu diesem Capitel angegeben, tauscht Strychnin leicht zwei Wasserstoffatome gegen andere Gruppen aus, und gegen Chlor sogar drei Wasserstoffatome.

Monochlorstrychnin, $C_{21}H_{21}ClN_2O_2$, wurde schon 1849 von Laurent[1]) durch Einwirkung von Chlor auf die salzsaure Lösung des Strychnins dargestellt. Der durch Ammoniak erzeugten Fällung werden die gechlorten Strychnine durch Alkohol entzogen. Verdünnte Salzsäure löst aus dem Rückstande Mono- und Dichlorstrychnin und scheidet beim Verdunsten zunächst das Hydrochlorid des ersteren aus. Das Monochlorstrychnin wird zur Reinigung in das Sulfat verwandelt (Richet und Bouchardat[2]). Es krystallisirt aus 50 procentigem Alkohol und ist linksdrehend.

Dichlorstrychnin, $C_{21}H_{20}Cl_2N_2O_2$, findet sich als salzsaures Salz in den Mutterlaugen des Monochlorstrychnins (Richet und Bouchardat). Im freien Zustande bildet die Verbindung aus Alkohol feine Nädelchen.

Durch Einwirkung von Chlorgas auf eine Lösung von Strychninhydrochlorid bis zur Sättigung fällt ein Trichlorstrychnin, $C_{21}H_{19}Cl_3N_2O_2$, aus (Richet und Bouchardat). Eine isomere Verbindung erhielt Stocks[3]) durch Kochen von Strychninhydrochlorid mit Phosphorpentachlorid und Chloroform.

Monobromstrychnine, $C_{21}H_{21}BrN_2O_2$, sind zwei bekannt. Das eine, welches die α-Verbindung genannt wird, erhielten gleichzeitig Shenstone[4]) und Beckurts[5]) durch Einwirkung von 2 At. Brom (als Bromwasser) auf 1 Mol. Strychninhydrochlorid. Durch Natronlauge abgeschieden und aus Weingeist krystallisirt, bildet diese Verbindung gut ausgebildete rhomische Tafeln, die bei 222° schmelzen. Sie giebt gut krystallisirende Salze und ein krystallinisches Jodmethylat.

---

[1]) Ann. Chem. Pharm. 69, 14 (1849). — [2]) Jahresber. *1880*, S. 996. — [3]) Journ. prakt. Chem. [2] 42, 412 (1890). — [4]) Journ. Chem. Soc. 47, 140 (1885). — [5]) Ber. deutsch. chem. Ges. 18, I, 1236 (1885).

Die β-Verbindung erhielten dagegen Loebisch und Schoop[1]) durch Versetzen einer Auflösung von Strychnin in englischer Schwefelsäure mit Brom, so lange Entfärbung zu beobachten war. Durch Neutralisiren der mit Wasser verdünnten Lösung mit Ammoniak erhält man die Base. Sie ist in Alkohol leicht löslich und krystallisirt aus 50procentigem Alkohol in zu Rosetten vereinigten Nadeln.

Dibromstrychnin, $C_{21}H_{20}Br_2N_2O_2$, entsteht durch Einwirkung von überschüssigem Bromwasser auf das Hydrobromid des Strychnins (Beckurts). Es schiesst aus verdünntem Alkohol in harten, rhombischen Krystallen an, die sich bei 230° unter Ausstossung rothbrauner Dämpfe zersetzen.

(147) Trägt man wasserfreies Strychninnitrat allmählich in die 10fache Menge concentrirter Schwefelsäure unter Kühlung ein, so findet beim längeren Stehen in der Kälte Nitrirung statt (Loebisch und Schoop). Die entstandene Verbindung ist ein Mononitroderivat, $C_{21}H_{21}(NO_2)N_2O_2$. Es krystallisirt aus heissem, wässerigem Alkohol in Blättchen vom Schmelzpunkt 225°. Nitrostrychnin ist eine fast ebenso starke Base wie das Strychnin selbst und bildet mit fast allen Säuren, sogar mit Essigsäure, gut krystallisirte Salze.

Durch Auflösen von Strychnin in der fünffachen Menge rauchender Salpetersäure bei — 10° erhielt Hanriot[2]) ein Dinitrostrychnin, $C_{21}H_{20}(NO_2)_2N_2O_2$, welches gelbe, sich gegen 205° zersetzende Prismen darstellt. Ein isomeres Dinitrostrychnin vom Schmelzpunkt 226° soll nach Claus und Glassner[3]) durch Einwirkung von gasförmigem Stickstofftrioxyd auf die alkoholische Lösung von Strychninnitrat oder durch Kochen desselben mit nicht zu viel concentrirter Salpetersäure entstehen.

Aminostrychnin, $C_{21}H_{21}(NH_2)N_2O_2$, entsteht aus der Nitroverbindung durch Reduction mit Zinn und Salzsäure in der Kälte. Es scheidet sich aus heissem, absolutem Alkohol in kleinen, würfelförmigen Krystallen ab, die bei 275° schmelzen und bei 280° unter 5 mm Druck sieden. Es ist eine zweisäurige Base. Die Acetylverbindung, $C_{21}H_{21}(NH.C_2H_3O)N_2O_2$, aus der Base mit Acetanhydrid bei 150 bis 170° erhalten, schmilzt bei 205° (Loebisch und Schoop[4]).

Aehnlich liefert das Dinitrostrychnin von Hanriot mit Zinn und Salzsäure das entsprechende Diaminostrychnin, $C_{21}H_{20}(NH_2)_2N_2O_2$, welches bei 263° unter Zersetzung schmilzt und eine zweisäurige Base ist, dessen salzsaures Salz die Zusammensetzung $C_{21}H_{24}N_4O_2.HCl$ besitzt[5]).

Strychninmonosulfonsäure, $C_{21}H_{21}(SO_3H)N_2O_2$, stellten

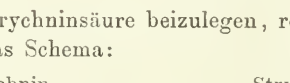
[1]) Monatsh. Chem. 6, 855 (1885). — [2]) Bull. soc. chim. 41, 235 (1884). — [3]) Ber. deutsch. chem. Ges. 14, I, 775 (1881). — [4]) Monatsh. Chem. 6, 848 (1885); 7, 77 (1886). — [5]) L. c.

Stoehr[1]) und Guareschi[2]) durch Erhitzen von Strychnin mit concentrirter Schwefelsäure auf 100° dar. Es ist in Wasser schwer löslich und fällt durch Abstumpfen der überschüssigen Säure mit Ammoniak aus, lässt sich aber nicht krystallisirt erhalten.

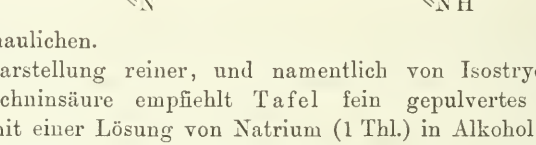
Eine Strychnindisulfonsäure, $C_{21}H_{20}(SO_3H)_2N_2O_2$, bildet sich durch Erhitzen von Strychnin mit reiner concentrirter Schwefelsäure und Schwefeltrioxyd auf 150° (Stoehr, Guareschi). Sie bildet in freiem Zustande eine amorphe, in Wasser leicht lösliche Masse.

e) Strychninsäure und Derivate.

(148) Wie schon erwähnt (S. 245), erhielten Loebisch und Schoop[3]) durch Einwirkung von Natriumalkoholat auf Strychnin eine Verbindung von der Zusammensetzung $C_{21}H_{26}N_2O_4$ ($C_{21}H_{22}N_2O_2 + 2H_2O$), welche sie als Strychnol bezeichneten und als ein Phenol auffassten. Bei Wiederholung dieser Versuche fand J. Tafel[4]), dass dem Strychnol die Formel $C_{21}H_{24}N_2O_3$ zukommt, mithin enthält es 1 Mol. Wasser mehr als Strychnin. Auch wurden oben die Gründe ausführlich angegeben, welche Tafel veranlassten, dem Strychnol die Formel:



und den Namen Strychninsäure beizulegen, resp. jene Entstehung aus Strychnin durch das Schema:



zu veranschaulichen.

Zur Darstellung reiner, und namentlich von Isostrychninsäure freier Strychninsäure empfiehlt Tafel fein gepulvertes Strychnin (10 Thle.) mit einer Lösung von Natrium (1 Thl.) in Alkohol (10 Thle.) wohl verschlossen auf 50 bis 55° im Wasserbade zu erhitzen. Die gelbliche Flüssigkeit, welche noch unverändertes Strychnin enthält, wird mit Wasser versetzt, der Alkohol weggekocht und die von Strychnin abfiltrirte Lösung mit verdünnter Essigsäure versetzt, wobei reine Strychninsäure herausfällt. Sie bildet mikroskopische Krystalle, die in kaltem Wasser schwer, in heissem leichter löslich, in Aether und Alkohol unlöslich sind. Aus wasserhaltigem Methylalkohol krystalli-

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. **18**, II, 3429 (1885); vergl. Loebisch und Schoop, Monatsh. Chem. **6**, 857 (1885). — [2]) Gazz. chim. ital. **17**, 109 (1888). — [3]) Monatsh. Chem. **7**, 83 (1886). — [4]) Ann. Chem. Pharm. **264**, 33, 49 (1891).

sirt es in Nadelbüscheln heraus. Die aus der alkalischen Lösung mittelst Essigsäure ausgefällte Substanz enthält 4 Mol. Krystallwasser, welche im Vacuum entweichen.

Strychninsäure löst sich leicht in verdünnten Säuren auf. Die gebildeten Lösungen bleiben beim Versetzen mit Ammoniak klar. Kocht man aber die sauren Lösungen nur kurze Zeit, so fällt Strychnin in reinem Zustande aus, indem Wasser abgespalten wird (Loebisch und Schoop):

$$(C_{20}H_{22}O)\begin{matrix}=N\\-NH\end{matrix}-CO.OH = (C_{20}H_{22}O)\begin{matrix}=N\\-NH\end{matrix}-CO + H_2O.$$

Aehnlich verhält sich die Verbindung beim Erhitzen im Wasserstoffstrom bei 170 bis 190° (Tafel). Wenn man die in Salpeterlösung suspendirte Säure mit concentrirter Schwefelsäure versetzt, die Lösung mit sehr verdünnter Kaliumbichromatlösung übergiesst und dann verdünnte Schwefelsäure zutropft, so tritt eine intensiv braunrothe Färbung auf.

Das Nitrosamin, $C_{20}H_{20}ON\begin{matrix}=N.NO\\-COOH\end{matrix}$, krystallisirt beim freiwilligen Verdunsten der alkoholischen Lösung in schwach gelben Prismen und wird von Zinn und Salzsäure in Strychnin verwandelt.

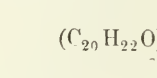
Als ein Dinitroderivat der Strychninsäure, $C_{21}H_{22}(NO_2)_2N_2O_3 + H_2O$, fasst Tafel[1]) einen aus dieser beim Kochen mit fünfprocentiger Salpetersäure in Form seines unten erwähnten Nitrates entstehenden Körper auf. Aus der heissen Lösung des Salzes mittelst Natriumacetat abgeschieden, bildet die Verbindung, der Tafel bis auf weiteres den Namen Dinitrostrychninhydrat beilegt, ein citronengelbes, aus mikroskopischen Nädelchen bestehendes Krystallpulver, welches nur in Eisessig und verdünnten Mineralsäuren, mit denen es zu schwer löslichen, meistens gut krystallirenden Salzen zusammentritt, löslich ist. Alkalien lösen es auch mit braunrother, Ammoniak mit goldgelber Farbe. Alkoholisches Kali nimmt es mit prachtvoll violetter Farbe auf.

Das Nitrat, $C_{21}H_{22}(NO_2)_2N_2O_3.HNO_3$, dessen Entstehung oben angeführt wurde, krystallisirt aus schwacher Salpetersäure in goldgelben Prismen, welche beim Erhitzen unter starker Verkohlung verpuffen. Nach Tafel ist es mit einer vor längerer Zeit von Claus und Glassner[2]) dargestellten Verbindung, Kakostrychnin, identisch, welches durch Einwirkung von Salpetersäure auf Strychnin erhalten wurde.

---

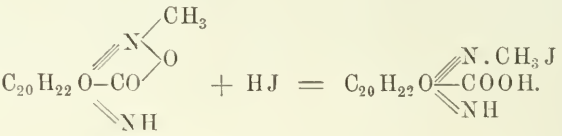
[1]) Ann. Chem. Pharm. **301**, 298, 332 (1898). — [2]) Ber. deutsch. chem. Ges. **14**, I, 777 (1881).

(149) Wird Strychninsäure in alkoholischem Natron aufgelöst, und die mit Alkohol stark verdünnte Lösung mit Methyljodid versetzt, so entsteht das Natronsalz des Strychninsäurejodmethylats oder der Jodmethylstrychninsäure,

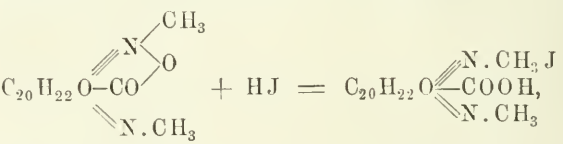


in Form langer Nadeln. Dieses giebt mit verdünnter Essigsäure die freie Säure, $HN:C_{20}H_{22}(CO_2H)ON.CH_3J + H_2O$, die aus heissem Wasser in farblosen Krystallen abgeschieden wird. Dieselbe Verbindung entsteht auch aus dem sogen. Methylstrychnin (siehe unten) durch Einwirkung von kalter, jodfreier Jodwasserstoffsäure, wobei die Reaction in folgender Weise stattfindet (Tafel):

Methylstrychnin Strychninsäurejodmethylat



Jodmethyl-n-methylstrychninsäure unterscheidet sich von der vorigen Verbindung dadurch, dass in ihr auch die Iminogruppe methylirt ist. Sie bildet sich durch Einwirkung von Jodwasserstoff auf das sogenannte Dimethylstrychnin (siehe unten):



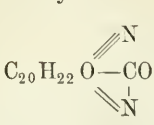
sowie neben ihrem Methylester, bei der Einwirkung von Jodmethyl auf eine methylalkoholische Lösung des obigen Natronsalzes des Strychninsäurejodmethylats. Sie ist in siedendem Wasser schwer löslich und krystallisirt daraus in Nädelchen. Von Alkalien resp. Alkalicarbonaten wird sie leicht aufgenommen, wodurch sie sich als echte Säure charakterisirt.

Methylstrychnin, $HN:C_{20}H_{22}O$, ist das Methylbetaïn der Strychninsäure. Der Körper wurde zuerst von Stahlschmidt[1]) beim Stehen des Methylstrychniniumhydroxydes an der Luft (S. 247) erhalten, wobei die Reaction nach Tafel[2]), vom Strychnin ausgehend, folgende Phasen durchzumachen hat:

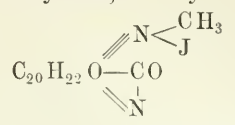
---

[1]) Jahresber. *1859*, S. 395. — [2]) Ber. deutsch chem. Ges. **23**, II, 2734 (1890); Ann. Chem. Pharm. **264**, 40, 62 (1891).

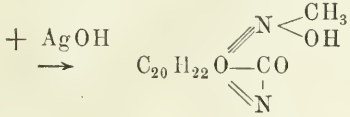
Strychnin



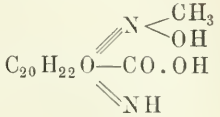
Strychninjodmethylat



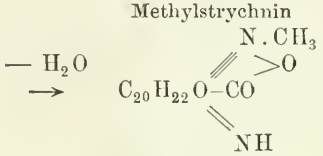
Methylstrychniniumhydroxyd



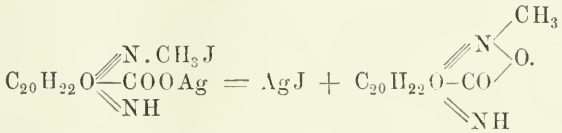
Zwischenproduct



Methylstrychnin

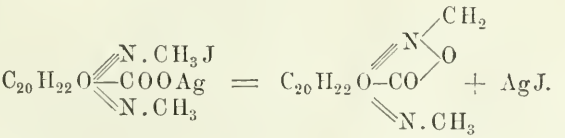


Ferner entsteht Methylstrychnin durch Einwirkung von Silberoxyd und Wasser auf Strychninsäurejodmethylat:



Der Körper krystallisirt aus heissem Wasser in rhombischen Krystallen, welche 4 Mol. Krystallwasser enthalten. Dies entweicht beim Trocknen im Vacuum oder beim vorsichtigen Erhitzen auf 108°; das entwässerte Präparat nimmt aber beim Liegen an der Luft wieder 2 Mol. Wasser auf. Wird das krystallisirte Methylstrychnin mit Methyl- resp. Aethylalkohol übergossen, so löst es sich zunächst auf, aber nach kurzer Zeit gesteht das Ganze zu einem weissen Brei, indem sich ein wasserärmeres Product ausscheidet. Methylstrychnin schmeckt nicht bitter. Die Giftigkeit ist fast ebenso stark wie die des Strychnins.

Dimethylstrychnin, $C_{23}H_{28}N_2O_3 + 6H_2O$, ist das n-Methylderivat des Methylstrychnins und bildet sich durch Einwirkung von Silberoxyd und Wasser auf Jodmethyl-n-methylstrychninsäure (siehe oben):

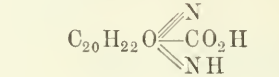


Es krystallisirt aus heissem Wasser, worin es ziemlich leicht löslich ist. Mit Benzaldehyd und Chlorzink geschmolzen entsteht ein Körper, der in salzsaurer Lösung mit Bleisuperoxyd einen intensiv blaugrünen

Farbstoff giebt. Mit Diazobenzolsulfonsäure versetzt, bildet Dimethylstrychnin einen braunrothen Farbstoff, welcher sich in überschüssiger Salzsäure mit schön violetter Farbe löst (Tafel).

f) Isostrychninsäure, $C_{21}H_{24}N_2O_3$, und Derivate.

(150) Wie schon in dem allgemeinen Theil (S. 245) erwähnt wurde, glaubten Gal und Etard[1]) durch Einwirkung von Barytwasser bei 130° zwei Körper von der Zusammensetzung $C_{21}H_{26}N_2O_4$ und $C_{21}H_{28}N_2O_5$ erhalten zu haben, die Di- und Trihydrostrychnin genannt wurden. Tafel[2]) wies dagegen nach, dass nur der erstgenannte existirt. Er stellt eine Krystallwasserverbindung einer mit Strychninsäure isomeren Säure, $C_{21}H_{24}N_2O_3 + H_2O$, dar, welche sich im übrigen jener ähnlich verhält, sich aber nicht durch Wasserabspaltung in Strychnin zurückverwandeln lässt. Ihr wurde deshalb die gleiche Formel, wie der Strychninsäure:



zugeschrieben und der Name Isostrychninsäure beigelegt. Die Art der Isomerie bleibt noch unaufgeklärt.

Isostrychninsäure wird nach Tafel[3]) durch Erhitzen von Strychnin mit Barytwasser unter Druck auf 135 bis 140° erhalten. Die Lösung wird mit Kohlensäure gefällt. Der aus Baryumcarbonat und Isostrychninsäure bestehenden Fällung wird letztere Säure mit Natronlauge entzogen und aus der alkoholischen Lösung mit Essigsäure ausgefällt. Zur Reinigung wird sie in verdünnter Salzsäure aufgelöst, und die gefärbten Beimengungen durch vorsichtige Zugabe von Kaliumjodidlösung ausgefällt. Aus dem mit Natronlauge schwach alkalisch gemachten Filtrate wird die Säure in reinem Zustande abgeschieden. Von etwa mitgebildeter Strychninsäure wird sie in der Weise leicht gereinigt, dass man sie in verdünnter Salzsäure löst, einige Minuten kocht und dann mit überschüssigem Natron versetzt. Das aus der Strychninsäure stammende Strychnin wird abfiltrirt und die Isostrychninsäure mit Essigsäure gefällt.

Die Isostrychninsäure ist in Wasser schwerer löslich als Strychninsäure und krystallisirt mit 1 Mol. Krystallwasser, welches bei 135° entweicht, aber von der hygroskopischen Verbindung beim Liegen an der Luft wieder aufgenommen wird. Die Lösung in verdünnter Salpetersäure, wie die der Strychninsäure, zeigt, mit concentrirter Schwefelsäure versetzt, eine blutrothe Färbung. Die Lösung in verdünnter Schwefelsäure liefert mit wenig chromsaurem Kali eine braune Flüssigkeit, mit überschüssigem einen braunen Niederschlag. Beide Reactionen

[1]) Bull. soc. chim. **31**, 98 (1879). — [2]) Ann. Chem. Pharm. **264**, 44 (1891). — [3]) Ibid. **264**, 69 (1891); **268**, 236 (1892).

treten, zum Unterschied von Strychninsäure, auch mit den sauren, gekochten Lösungen ein; wie erwähnt, geht Strychninsäure hierbei in Strychnin über. Mit Salzsäure liefert die Isostrychninsäure ein Salz, wird aber weder beim kurzen Kochen mit concentrirter Salzsäure noch beim Erhitzen mit 5 proc. Säure auf 120° verändert.

Isostrychninsäure besitzt noch die giftigen Eigenschaften des Strychnins fast unverändert.

Das Hydrojodid, $C_{21}H_{24}N_2O_3.HJ + H_2O$, durch Auflösen der Säure in heisser verdünnter Jodwasserstoffsäure dargestellt, ist in kaltem Wasser und Alkohol schwer löslich und bildet gut ausgebildete Prismen.

Das Nitrosamin, $C_{20}H_{22}ON\begin{cases}CO_2H\\ \\ N.NO\end{cases}$, fällt als Hydrochlorid in Form eines bald krystallisirenden Oeles aus, und bildet in freiem Zustande einen gallertartigen Niederschlag.

Durch Versetzen mit alkoholischer Salzsäure unter Kühlung geht das Hydrochlorid des Nitrosamins unter molecularer Umlagerung in die in den Benzolkern substituirte Nitrosoisostrychninsäure über, wodurch die Isostrychninsäure als mit dem Methylanilin ähnlich gebaut charakterisirt wird (S. 250):

Nitrosamin der Isostrychninsäure

$$C_{20}H_{22}O\begin{cases}N\\ \diagup\!\diagdown\\ CO.OH\\ \diagdown\!\diagup\\ N.NO\end{cases} \longrightarrow NO.C_{20}H_{21}O\begin{cases}N\\ \diagup\!\diagdown\\ CO.OH\\ \diagdown\!\diagup\\ NH\end{cases}$$

Nitrosoisostrychninsäure

Die freie Nitrosoverbindung, welche auch durch Einwirkung von Amylnitrit auf Isostrychninsäure in Gegenwart von alkoholischer Salzsäure entsteht, bildet gelbgrüne Nädelchen von der Zusammensetzung $C_{21}H_{23}N_3O_4 + H_2O$, und giebt ein Nitrosamin, woraus das Vorhandensein der Iminogruppe hervorgeht (Tafel [1]).

(151) Wie die isomere Strychninsäure, liefert die Isostrychninsäure eine Anzahl Methylderivate.

n-Methyl-iso-strychninsäure, $C_{20}H_{22}(CO_2H)NO(N.CH_3) + 2^1/_2 H_2O$, bildet sich nach Tafel durch Erhitzen von Isostrychninsäurehydrojodid mit Jodmethyl auf 100°. In verdünntem Alkali gelöst und aus der heissen Lösung mit Essigsäure ausgefällt, bildet die Verbindung farblose, kleine Prismen, deren schwefelsaure Lösung, mit Natriumnitrit versetzt, eine tiefrothe Färbung giebt. Diese empfindliche Reaction tritt auch bei grosser Verdünnung ein, in welchem Falle eine deutliche Rosafärbung zu beobachten ist. Auch mit anderen Oxydationsmitteln, wie Ferrichlorid und Kaliumdichromat, tritt Roth-

[1]) Ann. Chem. Pharm. 268, 237 (1892).

färbung in Gegenwart von Schwefelsäure ein. Hierin zeigt n-Methylisostrychninsäure grosse Aehnlichkeit mit n-Methyltetrahydrochinolin (Kairolin).

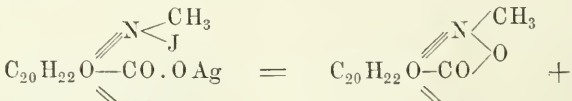
Wird n-Methylisostrychninsäure in alkoholischer Lösung mit Salzsäuregas behandelt, so entsteht das Hydrochlorid des Aethylesters, $C_{20}H_{21}(CO_2C_2H_5)ON(N.CH_3).HCl$. Beim Behandeln desselben mit Amylnitrit in der Kälte wird das entsprechende Salz des in dem Benzolkern nitrosirten Esters gebildet, welches im freien Zustande die Zusammensetzung $NO.C_{20}H_{20}(CO_2.C_2H_5)ON(N.CH_3)$ hat, aus Benzol in grünen Nadeln krystallisirt und dem Nitrosodimethylanilin ähnlich ist (vergl. S. 250).

Auch sonst zeigt n-Methylisostrychninsäure grosse Aehnlichkeit mit Dimethylanilin, weshalb Tafel[1]) auf die ähnliche Constitution der beiden Körper hinweist. So tritt die Säure beim Schmelzen mit Benzaldehyd in Gegenwart von Chlorzink zu einem Leukomalachitgrün zusammen, welches mit Bleisuperoxyd oxydirt den tief dunkelgrün gefärbten entsprechenden Farbstoff liefert; mit Diazobenzolchlorid zusammengebracht, geht es in einen orangegelben, in Schwefelsäure mit fuchsinrother Farbe löslichen Farbstoff über.

Jodmethylisostrychninsäure, $HN:C_{20}H_{22}(CO_2H)ON.CH_3J$, das Jodmethylat der Isostrychninsäure, bildet sich durch Einwirkung von Jodmethyl auf das Natriumsalz der Säure in methylalkoholischer Lösung. Die freie Verbindung ist in kochendem Wasser schwer löslich und wird daraus in Krystallen abgeschieden. Sie reagirt mit Natriumnitrit unter Bildung eines Nitrosamins.

Jodmethyl-n-methylisostrychninsäure, $CH_3.N:C_{20}H_{22}(CO_2H)ON.CH_3J + H_2O$, erhielt Tafel[2]), neben dem Methylester, aus dem Natriumsalz des obigen Jodmethylats der Isostrychninsäure mit Methylalkohol und Methyljodid bei 100°.

Wird die Jodmethylisostrychninsäure in wässeriger Lösung mit Silberoxyd bei 40° behandelt, so entsteht das Isomethylstrychnin, $C_{22}H_{26}N_2O_3 + 7H_2O$, nach der Gleichung:

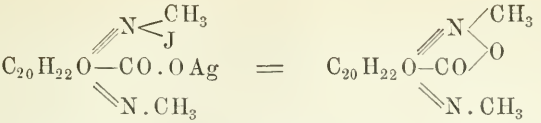


Das Betaïn bildet aus heissem Wasser, worin es, wie auch in kaltem, leicht löslich ist, farblose Nädelchen, welche mit salpetriger Säure unter Bildung eines Nitrosamins reagiren.

Das n-Methylderivat des Körpers, Isodimethylstrychnin, $C_{23}H_{28}N_2O_3 + 3H_2O$, entsteht ganz ähnlich aus dem Silbersalz der Jodmethyl-n-methylisostrychninsäure:

---

[1]) Ann. Chem. Pharm. 268, 230 (1892). — [2]) Ibid. 264, 76 (1891).



Isodimethylstrychnin krystallisirt aus heissem Wasser in schön ausgebildeten Krystallen. Wie das isomere Dimethylstrychnin (S. 248), bildet es mit salpetriger Säure ein im Benzolkern nitrosirtes Derivat und reagirt mit Benzaldehyd und Chlorzink, sowie mit Diazobenzolchlorid dem Dimethylanilin ähnlich (Tafel).

Dinitroisostrychninsäure, $C_{21}H_{22}(NO_2)_2N_2O_3$, entsteht durch Erwärmen von Isostrychninsäure mit 20 proc. Salpetersäure. Hierbei erhält man zunächst das Nitrat, $C_{21}H_{22}N_4O_7 . HNO_3$, als dunkelgelbes, sandiges Pulver, welches, in heisser wässeriger Lösung mit heisser Essigsäure versetzt, die freie Verbindung als feinkrystallisirenden, schwefelgelben Niederschlag liefert (Tafel [1]).

g) Dinitrostrychol, $C_9H_5(NO_2)_2NO_2$, und Derivate.

(152) Durch Oxydation von Strychnin, zuerst mit 20 procentiger, dann mit concentrirter Salpetersäure erhielt Tafel [2]) einige gut charakterisirte Abbauproducte des Alkaloids, die nachstehend beschrieben werden.

Als erstes hauptsächliches Product entsteht hierbei Dinitrostrycholcarbonsäure, $C_9H_4(CO_2H)(NO_2)_2NO_2$, welche, in geeigneter Weise von anderen Oxydationsproducten befreit, aus Alkohol in alkoholhaltigen, nadelförmigen Krystallen, aus heisser concentrirter Salpetersäure in derben Prismen krystallisirt. Sie zeigt eine eigenthümliche, intensiv violette Farbenreaction, wenn ihre Lösung in Soda mit Natriumbisulfit versetzt wird. Mit einem Aequivalent von Basen bildet sie gelbe, neutral reagirende Salze, mit mehr Base rothe oder braune Salze. Heisse, rauchende Salpetersäure führt es in Trinitrostrychol (s. unten) über. Beim trockenen Erhitzen für sich, besser mit Wasser auf 200 bis 210°, spaltet die Säure 1 Mol. Kohlendioxyd ab, unter Bildung von Dinitrostrychol:

$$C_9H_4(NO_2)_2 . (CO_2H)NO_2 = CO_2 + C_9H_5(NO_2)_2NO_2.$$

Hierdurch, sowie durch ihre Reducirbarkeit zu einer Diaminostrycholcarbonsäure, $C_9H_4(NH_2)_2(CO_2H)NO_2$, wird sie zugleich als Carbonsäure und Dinitroverbindung charakterisirt.

Dinitrostrychol, $C_9H_5(NO_2)_2NO_2$, in der angegebenen Weise aus Dinitrostrycholcarbonsäure erhalten und durch Auflösen in heisser Kaliumcarbonatlösung und Ausfällen mit Salzsäure gereinigt, bildet einen krystallinischen Niederschlag, der sich bei 250 bis 270°

[1]) Ann. Chem. Pharm. 301, 334 (1898). — [2]) Loc. cit. S. 336.

bräunt und gegen 284° schmilzt. Es ist sehr beständig und wird sogar beim Kochen mit concentrirter Salpetersäure nicht verändert. Seine alkoholische Lösung reagirt auf Lackmus sauer; von Alkalicarbonaten wird es zu neutral reagirenden Salzen gelöst, welche 1 Aeq. Metall enthalten. Mit anderen Carbonaten bilden sich schwer lösliche, krystallinische Salze. Ueberschüssige Alkalien verwandeln die neutralen Alkalisalze in intensiv rothe, schwer lösliche, basische Salze.

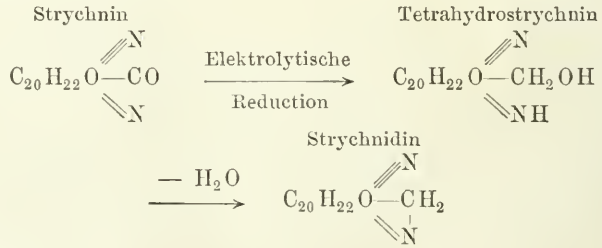
Der Methyläther, $C_9H_4(NO_2)_2NO_2(CH_3)$, bildet sich aus dem neutralen Kaliumsalze und Jodmethyl bei 150 bis 160°. Er ist in Alkalicarbonaten unlöslich, bildet aber mit Alkalien intensiv rothe, stark alkalisch reagirende Salze. Beim Erhitzen mit verdünnter Natronlauge wird der Aether zu Dinitrostrychol verseift.

Hieraus scheint hervorzugehen, dass letzteres zwei Phenolhydroxyle enthält, von denen das eine, wahrscheinlich wegen Nachbarschaft zu den Nitrogruppen, stark saure Eigenschaften zeigt. Tafel[1]) fasst den Körper als ein dinitrirtes Dioxychinolin oder Dioxyisochinolin auf.

Das Trinitrostrychol, $C_9H_4(NO_2)_3NO_2$ (vergl. oben), krystallisirt aus heissem Wasser in farblosen, schillernden Blättern, welche bei 215 bis 218° schmelzen und sauer reagiren. Es zersetzt sich, mit Wasser auf 250° erhitzt, ohne Kohlendioxyd abzugeben. Die Alkalisalze sind hellgelb gefärbt und werden durch mehr Alkali tiefgelb.

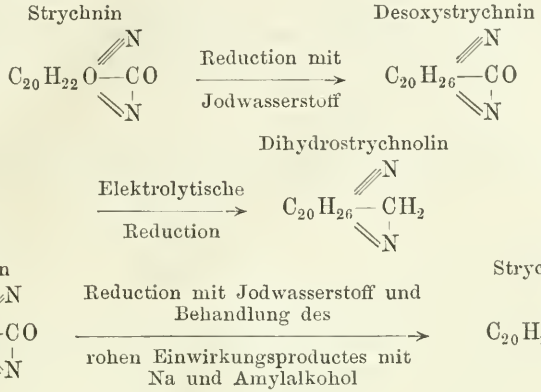
h) Reductionsproducte des Strychnins.

(153) Die Umwandlungsproducte des Strychnins, welche durch Eliminirung von Sauerstoff, resp. Hydrirung entstehen, sind von Tafel[2]) dargestellt worden. Sie wurden schon in der Einleitung (S. 251 ff.) ausführlich behandelt. Um die Uebersicht zu erleichtern, ist im Folgenden das Schema, nach welchem man sie vom Strychnin ableiten kann, nochmals angeführt. Wenn bei der Reduction der Kernsauerstoff (S. 254) der Atomgruppirung $C_{20}H_{22}O$ erhalten und der ausserhalb derselben befindliche Sauerstoff angegriffen wird, vollzieht sich die Reaction in dem Sinne:



[1]) Ann. Chem. Pharm. 301, 300 (1898). — [2]) Ibid. 268, 234 (1892); 301, 285 (1898).

Durch Jodwasserstoff wird im Gegentheil der Kernsauerstoff zuerst eliminirt. Aus dem erhaltenen Körper lässt sich ferner auch der zweite Sauerstoff unter Bildung theilweise oder vollständig hydrirter Producte entfernen:



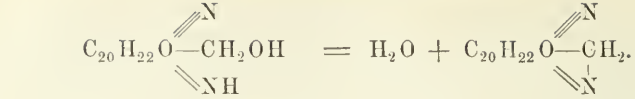
Tetrahydrostrychnin, $C_{21}H_{26}N_2O_2$. Wenn eine Lösung von Strychnin, welches in mässig concentrirter Schwefelsäure aufgelöst ist, der Einwirkung eines elektrischen Stromes von 5 Ampère und 3,5 Volt ausgesetzt wird, so entstehen gleichzeitig die oben erwähnten Basen Tetrahydrostrychnin und Strychnidin. Nach Verdünnen mit Wasser und Ausfällen der meisten Schwefelsäure mit Baryumcarbonat scheidet sich, auf Zusatz von heisser Barytlösung zur heissen Reactionsflüssigkeit, bis eine Probe eben einen geringen Barytgehalt anzeigt, das Strychnidin mit dem Baryumsulfat aus. In Lösung bleibt das Tetrahydrostrychnin (Tafel[1]).

Das mehrmals aus Alkohol umkrystallisirte Tetrahydrostrychnin krystallisirt mit 1 Mol. Krystallalkohol in farblosen Prismen, die bei 100° alkoholfrei werden, bei 202° schmelzen und bei höherer Temperatur fast unzersetzt destilliren. Es ist in kaltem Wasser sehr schwer löslich; die wässerige Lösung reagirt stark alkalisch. Tetrahydrostrychnin zeigt die Strychninreaction mit concentrirter Schwefelsäure und Kaliumbichromat nicht. Eisenchlorid und Chromsäure erzeugen sogar in der stark verdünnten salzsauren Lösung eine weinrothe Färbung, in concentrirter Lösung ruft Chromsäure oder Eisenchlorid eine braunrothe Färbung hervor. Diese Reactionen sind auch dem Tetrahydrochinolin eigen. In concentrirter Salpetersäure löst sich Tetrahydrostrychnin mit intensiv gelber Farbe auf, welche später in Blutroth übergeht; 10 proc. Säure ruft diese Erscheinung nicht hervor.

Durch Erhitzen mit concentrirter Salzsäure auf 100°, glatter beim Erwärmen mit Phosphoroxychlorid, entsteht Strychnidin:

---

[1]) Ann. Chem. Pharm. 301, 301, 315 (1898).



In den subcutanen Lymphraum eingespritzt, erzeugt Tetrahydrostrychnin in Dosen von 0,5 mg andauernde Krampferscheinungen. Die Base tritt sowohl mit 1 wie mit 2 Aeq. von Säuren zu Salzen zusammen, von denen die einsäurigen schwerer löslich und neutral sind, die zweisäurigen sauer reagiren.

Das Jodmethylat, $C_{21}H_{26}N_2O_2 . CH_3J$, krystallisirt aus der heissen, wässerigen Lösung mit 1 Mol. Krystallwasser in langen atlasglänzenden Nadeln. Das Nitrosamin, $C_{20}H_{22}ON\langle^{CH_2OH}_{N.NO}$, scheidet sich aus Alkohol in gelblichen Prismen aus.

Strychnidin, $C_{21}H_{24}N_2O$, fällt aus seinen Salzlösungen bei Zusatz von Alkalien als mikrokrystallinische Masse aus; aus heissem Alkohol treten farblose Nadeln auf, welche im Vacuum bei 252° zu einer farblosen Flüssigkeit schmelzen. Es ist in Wasser sehr wenig löslich, leichter in siedendem absolutem Alkohol, leicht in Chloroform. Eine Lösung von 0,64 g Base in 10 ccm Chloroform zeigt die Drehung $[\alpha]_D^{20} = -8{,}28$.

Die Farbenreactionen des Strychnidins gleichen denen der n-Methylisostrychninsäure und des n-Methyltetrahydrochinolins (Kairolins). Die Base zeigt nicht die Strychninreaction mit concentrirter Schwefelsäure und Kaliumbichromat, wohl aber entsteht eine intensive Rothfärbung, wenn ihre Lösungen in überschüssigen wässerigen Säuren mit Kaliumbichromat, Wasserstoffsuperoxyd, Ferrichlorid, Natriumnitrit zusammengebracht, oder die Base mit concentrirter Salpetersäure übergossen wird. Mit Bromwasser entsteht in sehr verdünnter Lösung eine Rosafärbung, welche bei weiterem Zusatz in Violettroth übergeht. Mit Diazobenzolchlorid bildet die Base einen gelben Azofarbstoff, beim Schmelzen mit Benzaldehyd und Chlorzink erhält man die Leukoverbindung eines grünen Farbstoffes.

Strychnidin erzeugt in Dosen von 0,2 mg an deutliche Krampferscheinungen, von 2 mg an heftige, typische Strychninkrämpfe, welche tagelang andauern (Tafel).

(154) Desoxystrychnin, $C_{21}H_{26}N_2O + 3H_2O$, entsteht (siehe oben) durch Kochen von Strychnin mit Jodwasserstoffsäure (spec. Gew. 1,96) und amorphem Phosphor am Rückflusskühler (Tafel[1]). Es krystallisirt, aus wässerigen Lösungen abgeschieden, z. B. beim Fällen seiner sauren Lösungen mit Alkali oder seiner alkoholischen resp.

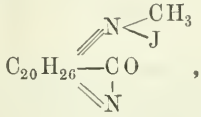
[1]) Ann. Chem. Pharm. 268, 245 (1892).

methylalkoholischen mit Wasser, wasserhaltig und wird bei 100° wasserfrei. Rasch erhitzt, schmilzt es bei etwa 75° in seinem Krystallwasser, wasserfrei bei 172° und lässt sich in reinem Zustande unzersetzt destilliren. Es geht als Oel über, welches rasch krystallinisch erstarrt und in Alkohol, Benzol, Chloroform, Essigester leicht, in Ligroin schwer löslich ist. Die Lösung des salzsauren Salzes dreht nach links.

Die Base zeigt die charakteristischen giftigen Eigenschaften des Strychnins; 0,2 mg des Hydrochlorids erzeugen bei Fröschen die für Strychninvergiftung charakteristischen Krämpfe; der Tod erfolgt in ein bis zwei Stunden. Sie besitzt ferner den bitteren Geschmack des Strychnins in gesteigertem Maasse; minimale Mengen erzeugen, in den Mund gebracht, lang andauernden, heftigen Brechreiz.

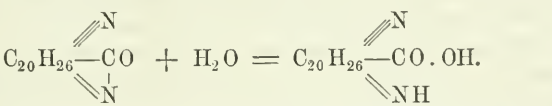
Die Lösung des Desoxystrychnins in concentrirter Schwefelsäure wird durch Kaliumbichromat intensiv blauviolett, später braun gefärbt.

Mit Jodmethyl verbindet sich Desoxystrychnin unter heftiger Wärmeentwickelung zu dem Jodmethylat, $C_{21}H_{26}N_2O.CH_3J$, von der Formel



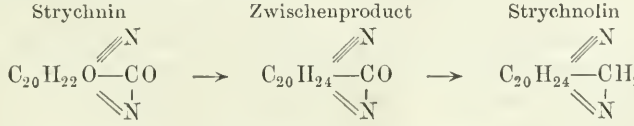
welches aus kochendem Wasser in farblosen, derben Krystallen auftritt.

Beim Erhitzen mit Natriumalkoholat auf 180° liefert Desoxystrychnin die der Strychninsäure entsprechende Desoxystrychninsäure:



Sie hat lufttrocken die Zusammensetzung $C_{21}H_{30}N_2O_3 + H_2O$ und geht beim Trocknen bei 100° theilweise, beim Erwärmen mit Säuren wieder vollständig in Desoxystrychnin über. Mit salpetriger Säure entsteht ein Nitrosamin.

(155) Strychnolin, $C_{21}H_{26}N_2 + H_2O$, bildet sich, neben anderen Producten [1]), bei der Reduction der durch Kochen von Strychnin mit Jodwasserstoffsäure und Phosphor erhaltenen Rohbase mit Amylalkohol und Natrium. Wahrscheinlich wird es aus einem in dieser Rohbase neben dem Desoxystrychnin, $C_{21}H_{26}N_2O$, enthaltenen Zwischenproduct, $C_{21}H_{24}N_2O$, erzeugt:



[1]) Tafel, Ann. Chem. Pharm. 301, 324 (1898).

Aus der warmen Lösung in wenig Alkohol mit Wasser ausgespritzt, krystallisirt Strychnolin in feinen farblosen Nädelchen, welche bei 175 bis 178° zu einem zähen Harze schmelzen und in Wasser fast unlöslich, in Alkohol, Chloroform und Benzol leicht löslich sind. Die sauren Lösungen färben sich an der Luft, Oxydationsmittel erzeugen darin unbeständige, fuchsinrothe Färbungen. Concentrirte Schwefelsäure färbt Strychnolin intensiv roth, concentrirte Salpetersäure löst die Base mit fuchsinrother Farbe.

Dihydrostrychnolin, $C_{21}H_{28}N_2$, das Endproduct der Reduction von Strychnin, bildet sich bei der Elektrolyse des Desoxystrychnins in 50 proc. Schwefelsäure[1]). Es krystallisirt beim langsamen Verdunsten der Lösung in Petroläther in farblosen, vierkantigen Prismen, welche bei 129° schmelzen und unter 16 mm Druck bei 267 bis 270° destilliren. Die Base ist in den organischen Solventien ungemein leicht löslich. Obwohl sie in Wasser nur wenig löslich ist, reagirt die Lösung doch deutlich alkalisch. Die Base ist rechtsdrehend; eine Lösung, welche 0,001 Mol. in 10 ccm Chloroform enthält, zeigt die Constante $[\alpha]_D^{20} = +10{,}5$.

Die salzsaure Lösung der Base giebt mit Ferrichlorid eine prachtvoll rothe Farbenreaction von grosser Empfindlichkeit, mit Bromwasser zuerst eine schwache Rosafärbung, dann bei weiterem Zusatz einen Niederschlag und schliesslich Violettfärbung der Flüssigkeit. Mit Benzaldehyd und Zinkchlorid geschmolzen, entsteht die Leukobase eines grünen Farbstoffes, und Diazobenzolchlorid erzeugt einen fuchsinrothen Azofarbstoff, dessen Hydrochlorid blaue Prismen bildet.

Dihydrostrychnolin bildet zwei Reihen von Salzen, von denen nur die neutralen, einsäurigen, z. B. das Nitrat, $C_{21}H_{28}N_2 . HNO_3$, welches in kaltem Wasser schwer löslich ist und bei 183 bis 185° schmilzt, in wässeriger Lösung beständig sind.

Das Jodmethylat schmilzt unter Wasser zu einem darin nur wenig löslichen Harz; beim Erkalten der Lösung treten feine Nädelchen vom Schmelzpunkt 265° auf.

Brucin, $C_{23}H_{26}N_2O_4$.

a) Allgemeines.

(156) Als stetiger Begleiter des Strychnins findet sich, wie schon erwähnt (S. 239), das Alkaloid Brucin. Sein botanisches Vorkommen, sowie seine analoge, obwohl schwächere Giftwirkung, und ausserdem das ähnliche chemische Verhalten, vor Allem der Umstand, dass es, trotz des Vorhandenseins zweier Stickstoffatome, nur mit einem Aequivalent von Säuren zu beständigen Salzen zusammentritt, führten schon früh-

[1]) Tafel, Ann. Chem. Pharm. 301, 326 (1898).

zeitig zu der Annahme, dass es dem Strychnin ähnlich constituirt sei. Obwohl directe Beweise für diese Zusammengehörigkeit bisher nicht beigebracht worden sind, hat sich die genannte Anschauung bis in die jetzige Zeit erhalten; erst neulich haben Tafel und Moufang, wie weiter unten gezeigt wird, gewisse Anzeichen, welche diese Auffassung bestätigen, aufgefunden.

Brucin wurde 1819 von Pelletier und Caventou[1]) in der falschen Angosturarinde (der Rinde von *Strychnos nux vomica*) aufgefunden. Damals war die irrthümliche Annahme verbreitet, dass die letztgenannte Rinde von der in Abessinien einheimischen Pflanze *Brucea ferruginea* abstamme, daher der Name[2]).

Die moleculare Zusammensetzung des Brucins wurde von Regnault zu $C_{23}H_{26}N_2O_4$ bestimmt[3]). Diese Formel wurde später von Dollfus[4]), Strecker[5]), Tafel und Moufang[6]) u. A. bestätigt.

Die Formel des Brucins unterscheidet sich von der des Strychnins durch einen Mehrgehalt von $C_2H_4O_2$, was zu der Annahme geführt hat, dass zwei Wasserstoffatome des Strychninkernes durch zwei Methoxylgruppen ersetzt seien. Im Jahre 1875 glaubte Sonnenschein[7]) nachgewiesen zu haben, dass Brucin bei Behandlung mit verdünnter Salpetersäure in Strychnin übergehe, was von Anderen[8]) als irrig nachgewiesen wurde; wahrscheinlich hatte Sonnenschein mit strychninhaltigem Brucin gearbeitet, in welchem Präparate die Salpetersäure das leicht veränderliche Brucin zerstörte, während das beständige Strychnin zum Vorschein kam. Dass Methoxyle im Brucin vorhanden sind, zeigte zunächst Shenstone[9]), welcher die Bildung von Chlormethyl durch Erhitzen von Brucin mit concentrirter Salzsäure beobachtete und daraufhin die Ansicht aussprach, dass Brucin zwei Methoxylgruppen enthielte. Dem gegenüber beobachtete Hanssen[10]), der dieselbe Reaction studirte, bei 140° die Bildung einer alkalilöslichen Substanz, welche eine Methylgruppe weniger als Brucin enthielt. Durch die Versuche Zeisel's[11]) wurde schliesslich die Gegenwart zweier Methoxyle im Brucin entschieden.

Im Jahre 1885 theilte Hanssen[12]) ferner mit, er habe durch Oxydation einerseits von Brucin, andererseits von Strychnin mit Chromsäure in schwefelsaurer Lösung ein und dasselbe Product von der Zusammensetzung $C_{16}H_{18}N_2O_4$ erhalten, wodurch die chemische Zusammen-

---

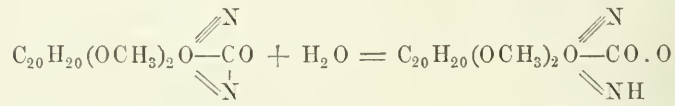
[1]) Ann. Chim. [2] 10, 142 (1819); 12, 113 (1819); 26, 44 (1824). — [2]) Guareschi, Einl. i. d. Studium d. Alkaloide 1896, S. 499. — [3]) Ann. Chem. Pharm. 26, 41 (1838); 29, 59 (1839). — [4]) Ibid. 65, 220 (1848). — [5]) Ibid. 91, 87 (1854). — [6]) Ibid. 304, 25 (1899). — [7]) Ber. deutsch. chem. Ges. 8, I, 212 (1875). — [8]) Vergl. Cownley, Jahresber. *1876*, S. 828; Shenstone, ibid. *1878*, S. 912; Hanriot, Ber. deutsch. chem. Ges. 16, II, 2523 (1883). — [9]) Ber. deutsch. chem. Ges. 16, I, 797 (1883); 17, II, 2740 (1884). — [10]) Ibid. 17, II, 2266 (1884); 18, I, 293 (1885). — [11]) Monatsh. Chem. 6, 995 (1885). — [12]) Ber. deutsch. chem. Ges. 18, II, 1917 (1885).

gehörigkeit der beiden Basen als bewiesen erschien. Indess konnten Tafel und Moufang[1]) 1899 weder aus Brucin noch aus Strychnin den Körper von Hanssen erhalten.

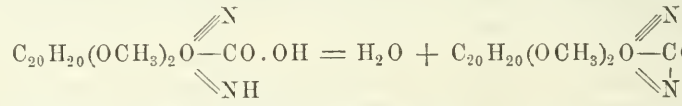
(157) Ein eingehendes Studium des Einwirkungsproductes von Natriumalkoholat auf Brucin führten Tafel und Moufang zur Constatirung grosser Aehnlichkeiten im inneren Baue der beiden Alkaloide. Nachdem Tafel nachgewiesen hatte, dass Strychnin (siehe dieses) einen Anilinrest, wahrscheinlich in Form einer Tetrahydrochinolingruppe enthält, somit als ein complicirtes Säureanilid erscheint, fand er, dass die bekannte blaue Farbenreaction des Strychnins, welche bei Behandlung der Lösung in concentrirter Schwefelsäure mit Oxydationsmitteln eintritt, auch für Acylaniline resp. Acyltetrahydrochinoline allgemein charakteristisch ist. Dass diese Reaction bei Brucin nicht eintritt, schien anfangs für die Aehnlichkeit der beiden Basen nicht zu sprechen, bis sich herausstellte, dass man die blaue Färbung nicht erhält, wenn die p-Stellung des Benzolkernes besetzt ist. Unter der Annahme, dass im Brucinmolecul die eine Methoxylgruppe diese Stellung einnimmt, wird das Ausbleiben der Acylanilinreaction erklärlich.

Durch Erhitzen von Brucin mit in Alkohol aufgelöstem Natrium auf 80° geht es, der Bildung von Strychninsäure aus Strychnin entsprechend (S. 246), in die sogen. Brucinsäure über, welche Verwandlung schon von Shenstone beobachtet wurde[2]):

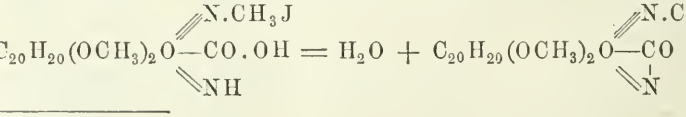
Brucin Brucinsäure



Letztere erleidet noch leichter als die Strychninsäure, schon beim Kochen mit Wasser, die Rückverwandlung in das ursprüngliche Alkaloid:

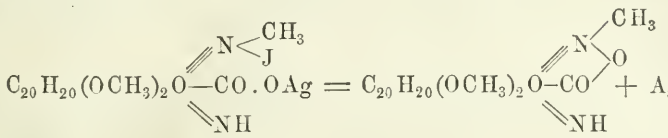


Brucinsäure liefert ein Nitrosamin, sie addirt ferner Jodmethyl, und das entstandene Jodmethylat zeigt die Natur einer Carbonsäure, u. a. durch die saure Reaction der wässerigen Lösung. Beim Erwärmen mit verdünnten Säuren geht sie in das Jodmethylat des Brucins über:

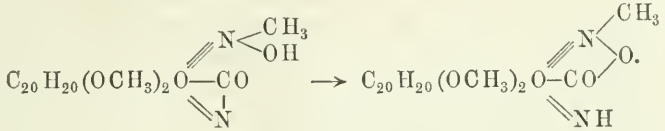


[1]) Ann. Chem. Pharm. 304, 36 (1899). — [2]) Journ. chem. Soc. 39, 461 (1881).

Wird das Jodmethylat der Brucinsäure mit feuchtem Silberoxyd behandelt, so entsteht das dem Methylstrychnin (S. 247) entsprechende Methylbrucin:



Dasselbe bildet sich auch aus dem dem Brucinjodmethylat entsprechenden Ammoniumhydroxyd durch Fällen des Sulfats mit Baryt:



Auch diese Reaction entspricht der Bildung von Methylstrychnin aus dem Jodmethylat des Strychnins.

Auch die von Gerhardt[1]) zuerst beobachtete Bildung eines stickstoffhaltigen Gases beim Uebergiessen von Brucin mit concentrirter Salpetersäure, welches von Strecker[2]) als Methylnitrit erkannt wurde, sowie die von letzterem Forscher nachgewiesene Bildung von Methylnitrat beim Erwärmen von Brucin mit verdünnter Salpetersäure lässt sich durch das Vorhandensein der beiden Methoxylgruppen erklären. Diese werden also durch die Salpetersäure ungewöhnlich leicht verseift. Nach Tafel und Moufang findet dies bei der Einwirkung von fünfprocentiger Salpetersäure noch nicht statt, indem das Nitrat einer Base, $C_{23}H_{27}N_3O_7$, von der Zusammensetzung einer Mononitrobrucinsäure entsteht. Aber schon beim Erwärmen mit 10procentiger Salpetersäure entsteht das Nitrat $C_{21}H_{23}(NO_2)N_2O_5 . HNO_3$, in welchem die beiden Methoxyle schon verseift worden sind. Das von Gerhardt[3]), Laurent[4]), Strecker[5]), Claus und Röhre[6]), Hanssen[7]) u. A. entdeckte und von Laurent als Kakothelin bezeichnete Einwirkungsproduct von Salpetersäure auf Brucin ist von Tafel und Moufang als nicht einheitlich erklärt worden und steht wahrscheinlich mit den oben genannten Nitraten in Beziehung. Die leichte Verseifbarkeit der Methoxylgruppen, wobei für Oxydationsmittel angreifbare Phenolhydroxyle entstehen, sowie die nebenbei stattfindende Hydrolyse des Brucins machen die geringe Beständigkeit der Base gegen Salpetersäure erklärlich.

---

[1]) Compt. rend. **19**, 1105 (1844). — [2]) Ann. Chem. Pharm. **91**, 76 (1854). — [3]) Compt. rend. **19**, 1105 (1844). — [4]) Ibid. **22**, 633 (1846). — [5]) Ann. Chem. Pharm. **91**, 76 (1854). — [6]) Ber. deutsch. chem. Ges. **14**, 770 (1881). — [7]) Ibid. **20**, 452 (1887).

b) Eigenschaften des Brucins.

(158) Die Ausscheidung des Brucins und seine quantitative Bestimmung neben Strychnin wurden schon unter Strychnin (S. 254 u. 259) angeführt.

Um Brucin darzustellen, werden nach Shenstone[1]) die zerkleinerten Samen von *Nux vomica* mit Alkohol erschöpft, der alkoholische Auszug mit $^1/_6$ Wasser versetzt und der Alkohol abdestillirt. Zum Rückstande fügt man Wasser und verdünnte Schwefelsäure, und fällt die filtrirte saure Lösung mit Soda. Der Niederschlag wird in Chloroform gelöst, die Lösung mit verdünnter Schwefelsäure geschüttelt und die saure Flüssigkeit mit Ammoniakdämpfen in der Kälte behandelt; im Filtrate von dem genannten Niederschlage sind noch Alkaloide vorhanden, die durch Schütteln mit Chloroform ausgezogen werden. Das gefällte Alkaloid wird mit wässerigem Alkohol behandelt und das aus dem Alkohol umkrystallisirte Brucin mit soviel verdünnter Schwefelsäure behandelt, dass die Lösung noch deutlich alkalisch bleibt. Nun wird durch Kaliumjodid das Brucin gefällt, der Niederschlag wiederholt aus Alkohol umkrystallisirt und dann mit Soda und Chloroform behandelt. Aus dem Chloroform führt man das Brucin in verdünnte Säure über und fällt es dann mit Ammoniak.

Zur Trennung des Strychnins vom Brucin kann man die essigsaure Lösung der beiden Basen mit Kaliumchromat versetzen, wodurch zuerst nur Strychninchromat ausfällt. Oder man verdampft die essigsaure Lösung der beiden Basen im Wasserbade, wobei Strychninacetat alle Essigsäure verliert. Durch Uebergiessen mit Wasser wird aus dem Rückstande nur Brucinacetat ausgezogen[2]).

Brucin krystallisirt in wasserhellen, monoklinen Prismen oder in glänzenden Blättchen und enthält, aus Wasser krystallisirt, entweder 4 oder 2 Mol. Krystallwasser, aus Alkohol kommt es mit der letztgenannten Wassermenge heraus (Tafel und Moufang[3]). Es schmilzt wenig über 100° in seinem Krystallwasser, während die wasserfreie Verbindung den Schmelzpunkt 178° zeigt. Die Base ist linksdrehend; ihre Chloroformlösung zeigt, je nach der Concentration, die Drehung $[\alpha]_D = -119$ bis 127° (Oudemans[4]). Sie ist in Wasser und Alkohol leichter löslich als Strychnin und bleibt deshalb in den Mutterlaugen der Strychnindarstellung.

Brucin übt auf Warmblüter eine Wirkung aus, welche der des Strychnins ähnlich, aber viel ($38^1/_2$ mal) schwächer ist. Es erzeugt in grösseren Dosen tetanischen Krampf, welcher durch Erstickung oder

---

[1]) Journ. Chem. Soc. 39, 453 (1881); Beilstein, Handb., 3. Aufl., III, S. 944. — [2]) Flückiger, Jahresber. *1875*, S. 983; vergl. auch Dunstan und Short, ibid. *1883*, S. 1615. — [3]) Ann. Chem. Pharm. 304, 37 (1899). — [4]) Ibid. 166, 69 (1873).

Erschöpfung den Tod bringen kann. Bei Fröschen ruft Brucin ebenfalls Steigerung der Reflexerregbarkeit herbei, erzeugt aber keinen Starrkrampf, weil schon relativ kleine Mengen gleichzeitig eine Lähmung der peripherischen Nervenendigungen und später auch der Stämme der motorischen Nerven bewirken. Wie Strychnin bewirkt es eine Verminderung der Sauerstoffaufnahme und der Kohlensäureabgabe durch das Blut. In der Therapie hat Brucin fast keine oder nur sehr beschränkte Anwendung, bei Atrophie und bei Lähmung, welche auf Gehirnaffection beruht.

Brucin ist eine einsäurige, tertiäre Base und bildet als solche mit Alkyljodiden Additionsproducte, wie das bei 270° schmelzende Jodmethylat, $C_{23}H_{26}N_2O_4 . CH_3J$ [1]).

Oxydationsmittel greifen das Brucin leicht an. Alkalische Kaliumpermanganatlösung spaltet die Hälfte des Stickstoffs als Ammoniak ab (Wanklyn und Gamgee [2]). Mangansuperoxyd, Quecksilberoxyd und Chromsäure zerlegt die Base unter Bildung von Methylalkohol, Ameisensäure und Kohlensäure (Baumert [3]). Mit schmelzendem Kali entwickelt Brucin Ammoniak, β- und γ-Aethylpyridin, $\alpha\alpha'$-Methyläthylpyridin, β-Aethyl-γ-methylpyridin und Tetrahydrochinolin (Oechsner [4]). Beim Erhitzen mit Kalk zerfällt es in β-Picolin, neben β-Aethylpyridin, Ammoniak, Methylamin, Aethylen und wenig Skatol (Stoehr [5]).

Unter den Reactionen des Brucins ist die rothe Färbung, welche beim Versetzen der Base mit Salpetersäure eintritt, die wichtigste; beim Erwärmen schlägt die Farbe von Roth in Gelb um. Umgekehrt ist diese Reaction zum qualitativen Nachweise von Salpetersäure sehr geeignet, auch wenn diese in sehr kleinen Mengen, wie im Trinkwasser, vorkommt. In diesem Falle versetzt man einen Tropfen des Wassers mit einigen Tropfen einer sehr verdünnten Brucinlösung in Wasser (0,5 : 1000), bereitet unter Zusatz einiger Tropfen Salzsäure, und giebt unter Umrühren einige Cubikcentimeter concentrirte Schwefelsäure schnell hinzu. Die Gegenwart eines Nitrats giebt sich durch eine Rosa- bis Rothfärbung kund, die bald in Gelb umschlägt. Die gelbe Färbung einer Lösung von Brucin in Salpetersäure (1 : 25, specif. Gew. der Salpetersäure 1,4) geht mit Zinnchlorür oder Schwefelammonium in Violett über.

Auch andere Oxydationsmittel, wie Quecksilberoxydulnitrat beim Erwärmen, Braunstein resp. Kaliumbichromat und Schwefelsäure in der Kälte, rufen rothe bis carminrothe Färbungen hervor.

Das salzsaure Salz, $C_{23}H_{26}N_2O_4 . HCl$, ist in Wasser sehr leicht löslich, und krystallisirt daraus in kleinen Krystallbüscheln. Mit Platin-

---

[1]) Stahlschmidt, Jahresber. *1859*, S. 398; Hanssen, Ber. deutsch. chem. Ges. 17, II, 2267 (1884). — [2]) Jahresber. *1868*, S. 296. — [3]) Ann. Chem. Pharm. 70, 337 (1849). — [4]) Compt. rend. 95, 298 (1882); 99, 1077 (1884). — [5]) Journ. prakt. Chem. [2] 42, 416 (1890).

chlorid tritt es zu der Verbindung $(C_{23}H_{26}N_2O_4 . HCl)_2PtCl_4$ zusammen, welche krystallinisch ausfällt.

Das Hydrojodid, $C_{23}H_{26}N_2O_4 . HJ$, ist in kaltem Wasser wenig löslich, leichter in Alkohol. Es bildet viereckige Blättchen oder sehr kurze Prismen.

Das Nitrat, $C_{23}H_{26}N_2O_4 . HNO_3 + 2H_2O$, stellt vierseitige Prismen dar, die bei 230° unter Zersetzung schmelzen.

Leitet man Schwefelwasserstoff in eine alkoholische Lösung von Brucin bei Luftzutritt, so bilden sich gelbe, bei 125° schmelzende Prismen der Verbindung $(C_{23}H_{26}N_2O_4)_3H_2S_6 + 6H_2O$, die in den gewöhnlichen Lösungsmitteln unlöslich sind. Wendet man eine einprocentige alkoholische Lösung der Base an, so entsteht der Körper $(C_{23}H_{26}N_2O_4)_3 . 2H_2S_6$, welcher in rubinrothen Krystallen auftritt [1]).

Auch ein Wasserstoffoctosulfid der Base, $(C_{23}H_{26}N_2O_4)_2H_2S_8 + 2H_2O$, ist bekannt. Es entsteht nach Doebner [2]), wenn eine absolut alkoholische Lösung der Base in einen Ueberschuss einer Lösung von Schwefel in alkoholischem Schwefelammonium eingetragen wird. Es bildet grosse, orangerothe Krystalle, die mit Säuren ein in Schwefelwasserstoff und Schwefel zerfallendes Oel abscheiden.

Wie Strychnin, wird Brucin häufig zur Spaltung racemischer Säuren angewandt.

c) Substitutionsproducte des Brucins.

(159) Von diesen Derivaten mögen folgende erwähnt werden, obwohl sie bei der leichten Zersetzlichkeit des Brucins durch Oxydationsmittel, wie Chlor- und Bromwasser und Salpetersäure, keine Garantien der Einheitlichkeit bieten. Eine erneute Untersuchung derselben wäre sehr geboten.

Dichlorbrucin, $C_{23}H_{24}Cl_2N_2O_4$, bildet sich bei der Einwirkung von Chlorwasser auf Brucin und Eindampfen der Lösung. Es stellt ein amorphes, tiefroth gefärbtes Pulver dar, welches sich leicht in Wasser mit tiefrother Farbe löst, dagegen in den gewöhnlichen organischen Solventien unlöslich ist (Beckurts [3]). Es verhält sich also wie ein Salz. Auch ein ähnliches Dibromderivat ist bekannt.

Brombrucin, $C_{23}H_{25}BrN_2O_4$, entsteht durch Eintröpfeln von Brom in eine Lösung von Brucinsulfat in wässerigem Alkohol und krystallisirt in kleinen, bräunlichen Nadeln (Laurent [4]).

Nitrobrucin, $C_{23}H_{25}(NO_2)N_2O_4 + 4H_2O$, erhielt Hanssen [5]) durch Eintragen von concentrirter Salpetersäure in eine siedende, ab-

---

[1]) Schmidt, Ann. Chem. Pharm. 180, 296 (1876). — [2]) Chem. Centralbl. *1895*, I, 544. — [3]) Ber. deutsch. chem. Ges. 23, Ref. 496 (1890). — [4]) Jahresber. *1847* bis *1848*, S. 629. — [5]) Ber. deutsch. chem. Ges. 19, I, 521 (1886).

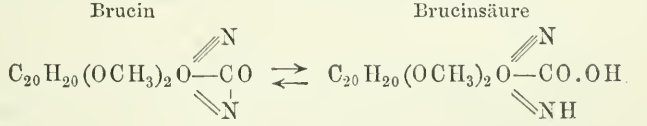
solut alkoholische Suspension von Brucinjodmethylat. Es wird durch Soda aus dem zuerst auskrystallisirenden Nitrat abgeschieden. Es krystallisirt aus Wasser, worin es leicht löslich ist, in grossen rubinrothen Krystallen des rhombischen Systems. Durch Einwirkung von Zinn und verdünnter Salzsäure in der Siedehitze wird Aminobrucin in Form des salzsauren Salzes $C_{23}H_{25}(NH_2)N_2O_4 . 3\,HCl$ (?) gebildet. Die freie Base soll in Wasser leicht löslich und leicht zersetzlich sein.

Ein Dinitrobrucin, $C_{23}H_{24}(NO_2)_2N_2O_4$, erhielten Claus und Röhre[1]) beim Eintröpfeln von concentrirter Salpetersäure in eine kochende, absolut alkoholische Lösung von Brucin, als zinnoberrothes, glänzendes Pulver.

d) Brucinsäure und Derivate.

(160) Brucinsäure, $C_{23}H_{28}N_2O_5 + H_2O$, entsteht durch Erhitzen von Brucin mit einer Lösung von Natrium in absolutem Alkohol in wohl verschlossenen Flaschen auf 80°, bis alles Brucin gelöst ist. Aus der mit Wasser versetzten und im Vacuum eingedampften Lösung scheidet Essigsäure die Brucinsäure aus. Sie wird durch wiederholtes Auflösen in Natron resp. Ausfällen mit Essigsäure gereinigt. Sie bildet ein nur wenig gefärbtes Krystallpulver, welches bei 245° unter Zersetzung schmilzt. Natriumcarbonat nimmt sie auf, und auch verdünnte Mineralsäuren lösen sie leicht, verwandeln sie aber rasch in Brucin zurück. Die gleiche Wasserabspaltung erleidet die Säure auch schon beim Kochen ihrer wässerigen Lösung. Die Beziehungen des Brucins zu der Brucinsäure lassen sich durch folgendes, von Tafel und Moufang[2]) benutztes Schema ausdrücken (vergl. S. 276):

Brucin — Brucinsäure

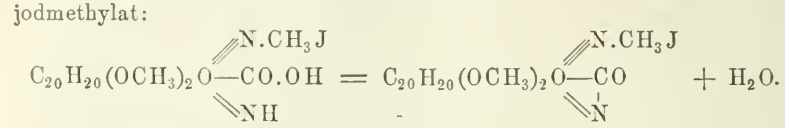


Das Nitrosamin der Brucinsäure, $NO.N:C_{20}H_{20}(OCH_3)_2ON.CO.OH$, entsteht in Form seines Hydrochlorids, $C_{23}H_{28}N_3O_6Cl$, welches aus warmem Wasser schwach gelb gefärbte, in Salzsäure schwer lösliche Nädelchen vom Schmelzpunkt 236° bildet, wenn die Säure mit Natriumnitrit und Salzsäure behandelt wird.

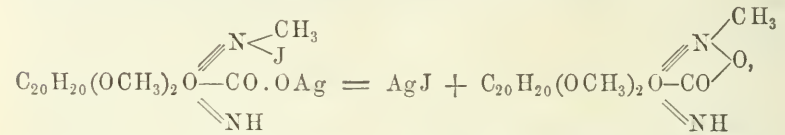
Das Jodmethylat der Brucinsäure, $C_{23}H_{28}N_2O_5 . CH_3J + H_2O$, entsteht auf Zusatz von Jodmethyl zu der Auflösung der Säure in absolut alkoholischer Natriumäthylatlösung. Aus dem zuerst ausgeschiedenen Natriumsalz fällt die freie Verbindung auf Zusatz von Essigsäure in Nädelchen aus, die bei etwa 218° unter Zersetzung

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. **14**, I, 766 (1881). — [2]) Ann. Chem. Pharm. **304**, 28, 38 (1899).

schmelzen und in kaltem Wasser fast unlöslich sind. Die wässerige Lösung reagirt stark sauer. Wird sie gekocht, so bildet sich Brucinjodmethylat:



Wird das Jodmethylat der Brucinsäure mit frisch gefälltem Silberoxyd digerirt, so entsteht das Brucinsäuremethylbetaïn oder Methylbrucin, $C_{24}H_{30}N_2O_5 + 4H_2O$:



welches auch durch Umlagerung von Methylbruciniumhydroxyd entsteht (S. 277). Methylbrucin bildet aus wenig Wasser farblose Krystalle, welche bei 105° wasserfrei werden und bei etwa 276° unter Zersetzung schmelzen.

Das Nitrobrucinhydrat, $C_{21}H_{21}(NO_2)(OCH_3)_2N_2O_5$, welches wohl ein Monosubstitutionsproduct der Brucinsäure bildet, wurde von Tafel und Moufang beim Kochen von Brucin mit fünfprocentiger Salpetersäure erhalten. Aus dem zuerst gebildeten, schwer löslichen Nitrat fällt Natriumacetat die freie Nitrobase in goldgelben, schimmernden Blättchen. Sie ist sowohl in kohlensauren wie in fixen Alkalien und in Mineralsäuren löslich.

Bidesmethylnitrobrucinhydrat, $C_{21}H_{21}(OH)_2(NO_2)N_2O_5 + 2H_2O$, entsteht in Form seines Nitrates, wenn Brucin mit viel 10procentiger Salpetersäure übergossen, und die klare Lösung auf 60 bis 70° erwärmt wird. Das schwer lösliche Nitrat, $C_{21}H_{23}N_3O_7 . HNO_3$, stellt, wie S. 277 erwähnt, wahrscheinlich das schon längere Zeit bekannte, von verschiedenen Forschern untersuchte Kakothelin dar.

Die freie Nitrobase erhält man vermittelst Natriumacetat in Form rothgelber Blättchen. Sie ist in kochendem Wasser schwer löslich und scheidet sich daraus in mikroskopischen Blättchen ab (Tafel und Moufang).

Curarealkaloide.

(161) Nach Angaben von Schomburg und A. v. Humboldt besteht das „Curare", ein seit Jahrhunderten von den Eingeborenen Südamerikas bereitetes Pfeilgift und Arzneimittel, aus dem eingekochten wässerigen Extracte verschiedener Strychnosarten, unter denen *Strychnos toxifera*, *S. Schomburghii*, *S. cogens*, *S. Castelnaeana*, *S. Gubleri* und *S. Crevauxii* genannt werden. Von diesem Producte unter-

scheidet man, je nach der Art der Verpackung, drei verschiedene Sorten, nämlich Tubocurare, in Bambusröhren versendet, Calebassencurare, in Flaschenkürbissen versendet, und Topfcurare, welches in kleinen, aus ungebranntem grauem Thon gemachten Töpfchen verpackt ist. Von diesen Sorten kommt nur noch die erstere in den Handel. Sie repräsentiren allem Anschein nach Extracte verschiedener Pflanzen, da ihre wirksamen Bestandtheile durchaus verschieden sind.

Das Curare des Handels ist Gegenstand mehrerer Untersuchungen gewesen, ohne dass die älteren etwas positives gebracht haben[1]). Den ersten Versuch, den wirksamen Bestandtheil des Curare abzuscheiden, machten 1829 Roulin und Boussingault[2]); sie erhielten dabei einen alkalisch reagirenden, in Wasser leicht löslichen Körper. Diese Beobachtungen wurden 1861 von Buchner[3]) bestätigt. Auch nach ihm ist das unkrystallisirbare Alkaloid Curarin der Hauptbestandtheil des Pfeilgiftes. Die Wirkung des Körpers auf den Organismus ist dem des Strychnins ganz unähnlich, indem es keine Krämpfe, aber eine Lähmung des ganzen Nervensystems hervorruft. Mit Kaliumbichromat und Schwefelsäure giebt es nach Buchner dieselbe Farbenreaction wie Strychnin, doch ist die des Curarins röthlicher und beständiger. Einige Jahre später theilte Preyer[4]) mit, dass er das Curarin und seine Salze in krystallisirtem Zustande erhalten habe. Preyer hat für die Base, nach Analysen des Platinsalzes, die Formel $C_{10}H_{35}N$ aufgestellt. Dagegen giebt Sachs[5]) an, dass Curarin und seine Salze nicht krystallinisch sind. Aus dem Pikrat leitete er die Formel $C_{18}H_{35}N$ ab.

Die jetzige Kenntniss der Curarebasen verdanken wir ausschliesslich R. Boehm, welcher alle oben genannten Handelssorten von Curarin untersucht hat[6]). Letztere werden nachfolgend je nach ihrer Herkunft behandelt.

a) Basen aus Tubocurare.

(162) Das Tubocurare, auch Paracurare genannt, ist die jetzt noch im Handel befindliche Droge und stammt aus der brasilianischen Provinz Amazonas. Es findet sich in 25 cm langen Bambusröhren eingeschlossen und stellt eine dunkelbraune Masse dar, welche wohl ausgebildete Quercitkrystalle einschliesst. Die Zusammensetzung variirt natürlich bedeutend. Die Löslichkeit in Wasser ist zu ca. 85 Proc. zu

---

[1]) S. hierüber Flückiger, Arch. Pharm. 228, 78 (1890). — [2]) Berzelius, Årsber. *1829*, S. 216. — [3]) Jahresber. *1861*, S. 767. — [4]) Ibid. *1865*, S. 455. — [5]) Ann. Chem. Pharm. 191, 254 (1878); vgl. E. Merck's Jahresber. f. 1894, Januar 1895, S. 56. — [6]) Abhandl. k. sächs. Ges. f. Wiss. 22, 201 (1895); 24, 1 (1897), ref. im Chem. Centralbl. *1895*, II, 1084; *1897*, II, 1078; Arch. Pharm. 235, 660 (1898); vergl. ferner den Artikel Curarealkaloide von Kunz-Krause in Guareschi's Einl. in das Stud. d. Alkaloide 1896, S. 505.

schätzen. Die Giftwirkung ist auch variabel; die letale Dosis beträgt beim 1 kg schweren Kaninchen 0,006 bis 0,012 g. Die wässerige Lösung des Curare reagirt sauer und schmeckt bitter. Frisch filtrirt, ist sie klar, trübt sich aber bald und behält diese Eigenschaft Jahre hindurch.

Zur Isolirung der wirksamen Basen wird entweder die wässerige Lösung zunächst mit Ammoniak gefällt oder die Lösung des Curare in 50 proc. Alkohol wird mit Aether extrahirt. In ersterem Falle wird dadurch eine Base, Curin, gelatinös ausgefällt, beim zweiten Verfahren geht dieselbe in die ätherische Lösung über. Die restirenden, curinfreien Lösungen werden zum dünnen Syrup eingedampft, wobei krystallisirte Calcium- und Magnesiumsalze organischer Säuren, sowie Quercit abgeschieden werden. Die von diesen Krystallen getrennte, mit Alkohol vermischte Mutterlauge wird mit alkoholischer Sublimatlösung versetzt, wobei ein gelber Niederschlag entsteht, welcher die wirksame Base, das Tubocurarin, enthält. Durch Einwirkung von Schwefelwasserstoff auf die alkoholische Lösung des Sublimatniederschlages und Zusatz von Aether zum Filtrate wird das Tubocurarin als salzsaures Salz gefällt.

Curin, $C_{18}H_{19}NO_3$, ist in absolutem Alkohol, Methylalkohol und Benzol nur wenig löslich, leicht löslich in verdünntem Alkohol und Chloroform. Es scheidet sich beim raschen Verdunsten seiner Lösungen amorph aus, beim langsamen Verdampfen, am besten der Benzollösung, krystallisirt es in weissen, vierseitigen Prismen. Die aus Aethylalkohol und Benzol erhaltenen Krystalle enthalten Krystallalkohol resp. -benzol und schmelzen bei etwa 160°, während das aus Methylalkohol abgeschiedene reine Curin erst bei 212° schmilzt.

Curin ist optisch activ, und zwar dreht die schwefelsaure Lösung die Ebene des polarisirten Lichtes nach links. Die Lösungen der Base in verdünnten Säuren schmecken anfangs süss, dann bitter.

Mit einem Tropfen Vanadinschwefelsäure giebt eine Spur Curin eine schwarze Färbung, die nach einiger Zeit in eine hell zwiebelrothe übergeht. Concentrirte Salpetersäure färbt die Base dunkelbraun. Ausser mit den gewöhnlichen Alkaloidreagentien geben die Salzlösungen des Curins mit vielen Neutralsalzen, wie Brom- und Jodkalium, Chlorcalcium, Alkaliphosphaten, voluminöse Niederschläge. Dagegen fällen es Alkalichloride und -sulfate, Eisenchlorid, Kupfersulfat, Silbernitrat nicht.

Wie eine Bestimmung nach der Methode von Zeisel zeigt, enthält Curin eine Methoxylgruppe. Auch ein Methyläther lässt sich darstellen. Er giebt, in nicht zu verdünnter Lösung, in Berührung mit concentrirter Schwefelsäure gebracht, eine prachtvoll violettrothe Färbung. Schmelzendes Kali zerlegt Curin in Aminbasen und Protocatechusäure. Durch Destillation mit Zinkstaub, wobei ein intensiver Chinolingeruch bemerkt wird, bildet sich Trimethylamin und ein hellgelbes, dickes, an der Luft sich smaragdgrün, schliesslich rothviolett färbendes Oel; Salz-

säure entzieht demselben eine Base, deren wässerige, salzsaure Lösung mit Chlorwasser und Ammoniak die Thalleiochinreaction giebt, welche auch dem p-Chinanisol eigen ist[1]). Dies scheint das Vorhandensein eines methoxylirten Chinolinkernes im Curin anzuzeigen.

Durch Oxydationsmittel wird Curin leicht verändert. Bei der Einwirkung von Kaliumpermanganat liefert es Ameisensäure, sowie braune, amorphe Körper, welche die Giftwirkung des Tubocurarins zeigen.

Curin ist ein tertiäres Amin, was schon durch seine Fällbarkeit durch Ferrocyankalium angedeutet wird[2]). Als solches verbindet es sich mit Methyljodid zu dem Jodmethylat, $C_{18}H_{19}NO_3 . CH_3J$, welches krystallisirt und bei 252 bis 253° schmilzt. Es bewirkt, ebenso wie die daraus dargestellte Ammoniumbase, die typische Nervenendenlähmung des Curare und ist wie Tubocurarin, dem die Ammoniumbase sehr ähnlich ist, ein starkes Gift.

Das Platinsalz, $(C_{18}H_{19}NO_3 . HCl)_2PtCl_4$, ist ein gelbes, amorphes Pulver, welches in Wasser und Alkohol unlöslich ist.

Das Goldsalz, $(C_{18}H_{19}NO_3 . HCl)AuCl_3$, ist ebenfalls amorph.

Tubocurarin, $C_{19}H_{21}NO_4$, ist eine amorphe, braunrothe Masse, welche durch mehrmaliges Lösen in Alkohol und Fällen mit Aether gereinigt wird. Seine Lösungen besitzen einen intensiv bitteren Geschmack. Tubocurarin ist stark giftig, die letale Dose beträgt pro Kilogramm Kaninchen 0,001 g. Seine Reactionen gleichen denen des Curins, nur wird es nicht von Alkaliphosphaten gefällt. Wie Curin, enthält Tubocurarin eine Methoxylgruppe. Es verbindet sich nicht mit Methyljodid und besitzt danach wie auch nach seinen anderen Eigenschaften den Charakter einer Ammoniumbase. Ohne Zweifel ist es mit Curin nahe verwandt, von dem es sich nur durch den Atomcomplex CH_2O unterscheidet (Boehm).

b) Basen aus Calebassencurare.

(163) Diese Sorte wird hauptsächlich aus *Strychnos toxifera* dargestellt (Boehm[3]). Auch bei dieser Droge sind die Variationen in Wasserlöslichkeit (34 bis 75 Proc.) und die Giftigkeit (0,0015 bis 0,003 g pro 1 kg Körpergewicht des Kaninchens) beträchtlich. Die wässerige Lösung reagirt schwach sauer. Beim Ueberschichten mit concentrirter Schwefelsäure tritt an der Berührungszone eine schön purpurrothe Färbung auf.

Aus der Calebassencurare gelang es Boehm, eine Base, Curarin, $C_{19}H_{26}N_2O$, abzuscheiden, während ein anderes, in Aether leicht lösliches Alkaloid in den Mutterlaugen verbleibt. Letzteres wird als die dem quaternären Curarin entsprechende tertiäre Base angesprochen.

---

[1]) Skraup, Monatsh. Chem. 3, 544 (1882). — [2]) E. Fischer, Ann. Chem. Pharm. 190, 184 (1878). — [3]) Chem. Centralbl. *1897*, II, 1078.

Zur Abscheidung des Curarins wurde die wässerige Lösung der Droge mit Platinchlorid gefällt, das Platinsalz in Alkohol suspendirt und mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Nach Zusatz von alkoholischem Ammoniak fällt man mit Aether, reinigt die abgeschiedene Base durch Auflösen in einem Gemische von Chloroform und absolutem Alkohol (4 : 1) und Verdunsten der Lösung an der Luft. Der zurückbleibende rothe Lack wird in Alkohol gelöst und mit Aether gefällt, bis 0,34 mg für 1 kg Kaninchen die tödtliche Dose wird.

Das so dargestellte Curarin ist nicht die Base selbst, sondern das Chlorid, welches wechselnde Mengen Chlor enthält. Es ist amorph, in Wasser, Alkohol und Methylalkohol leicht löslich, unlöslich in Aether, Benzol, Chloroform, Aceton etc. Der Geschmack ist intensiv bitter. Die wässerige Lösung ist inactiv. Beim Erhitzen zersetzt es sich oberhalb 150° und verbreitet dabei den Geruch von Trimethylamin. Es hat die Eigenschaften einer quaternären Base, resp. die dessen Chlorids.

Mit concentrirter Schwefelsäure bildet die wässerige Lösung eine purpurviolette Färbung an der Berührungszone. Die eingetrocknete Substanz wird beim Betupfen mit concentrirter Schwefelsäure an der Berührungsstelle prachtvoll blauviolett; von concentrirter Salpetersäure wird sie schön blutroth, dann braunroth gefärbt.

Platinchlorid erzeugt einen voluminösen Niederschlag. Mit Goldchlorid lässt sich dagegen keine Verbindung erhalten, da es sofort reducirt wird. In der Pflanze findet sich Curarin als Chlorid resp. Succinat vor.

Durch Erhitzen mit Wasser oder Mineralsäuren wird das Curarin zersetzt.

Aus der Beschreibung der Base und ihrem Verhalten gewinnt man den Eindruck, dass sie keine reine und einheitliche Substanz darstellt.

c) Basen aus dem Topfcurare.

(164) Diese Droge, welche aus *Strychnos Castelnaea* stammen soll, kommt, ebenso wenig wie das Calebassencurare, mehr in den Handel. Sie besitzt häufig einen eigenthümlichen, aromatischen Geruch, und die Löslichkeit resp. Giftigkeit schwanken in verschiedenen Präparaten bedeutend. Von Calebassencurare unterscheidet es sich dadurch, dass die wässerige Lösung mit Metaphosphorsäure eine voluminöse Fällung giebt, Platinchlorid reducirt und von Ammoniak gefällt wird.

Boehm [1]) isolirte aus diesem Curare die Basen:

Protocurin, $C_{20}H_{23}NO_3$,
Protocuridin, $H_{19}H_{21}NO_3$,
Protocurarin, $C_{19}H_{25}NO_2$ (?).

Protocurin krystallisirt aus Methylalkohol in feinen, glänzenden Nadeln und ist in Wasser unlöslich, in Aether, Chloroform, Alkohol,

[1]) Chem. Centralbl. *1897*, II, 1079.

Methylalkohol nur wenig löslich, während verdünnte Säuren es leicht aufnehmen. Die Base schmilzt bei 306°, wobei sie zersetzt wird und einen Geruch nach Trimethylamin entwickelt. Sie besitzt eine schwache Curarewirkung. Von Metaphosphorsäure wird es voluminös gefällt.

Protocuridin ist ebenfalls krystallinisch. Die in allen Lösungsmitteln unlösliche Base, welche Prismen bildet, schmilzt bei 274 bis 276°. Sie wird auch von Metaphosphorsäure gefällt und ist ungiftig.

Das in gelben Octaëdern krystallisirende Platinsalz hat die Zusammensetzung $(C_{19}H_{21}NO_3 . HCl)_2PtCl_4$.

Eine starke Giftwirkung zeigt das dritte Alkaloid, Protocurarin, dessen Chlorid schon in Dosen von 0,24 mg pro Kilogramm Kaninchen tödtlich wirkt. Das Chlorid ist ein in Wasser, Alkohol und Methylalkohol resp. alkoholhaltigem Chloroform leicht lösliches, mattrothes Pulver, welches auf Zusatz von Kaliumbichromat zu der braunen, in concentrirter Schwefelsäure entstehenden Lösung violett gefärbt wird. Concentrirte Salpetersäure giebt eine kirschrothe Farbe. Auch das Protocuridin wird von Metaphosphorsäure voluminös gefällt. Am Licht wird Platinchlorid und ammoniakalische Silberlösung reducirt.

IV. Alkaloide der Isochinolingruppe.

(165) Das mit dem Chinolin isomere Isochinolin, in welchem die gemeinsamen Kohlenstoffatome des Benzol- und Pyridinkerns die β,γ-Stellung zum Stickstoff einnehmen, wurde im Jahre 1885 als Bestandtheil des aus Steinkohlentheer dargestellten Rohchinolins entdeckt. Kurz nachher fand man, dass diese Base die Grundsubstanz einiger der wichtigsten Alkaloide ist. G. Goldschmiedt hat zuerst das Papaverin als ein Derivat des Isochinolins erkannt und später ist dies von Freund und Roser für das Narcotin, Hydrastin und Berberin mit Bestimmtheit nachgewiesen worden. Mit dem erstgenannten sind ohne Zweifel einige andere im Opium vorkommende Alkaloide constitutionell nahe verwandt. Dagegen haben die Untersuchungen über Morphin, Codeïn und Thebaïn mit Gewissheit dargethan, dass diese nicht genetisch mit Isochinolin zusammenhängen. Da ihre Constitution aber noch nicht sicher ermittelt ist, werden sie aus praktischen Rücksichten hier, im Zusammenhang mit den übrigen Opiumalkaloiden, besprochen.

1. Opiumalkaloide.

(166) Das seit alten Zeiten als narcotisches Mittel bekannte Opium (ὀπός, Saft), früher auch Meconium (μηκων, Mohn) und Laudanum genannt, stammt aus verschiedenen Varietäten der Mohnpflanze, *Papaver somniferum* L. In die unreifen Fruchtkapseln werden Einschnitte gemacht, wobei Milchsaft reichlich ausfliesst. Der eingetrocknete Saft ist das Opium. Es wird in dieser Weise namentlich in Kleinasien, Aegypten, Persien und Ostindien gewonnen. Auch in einigen südeuropäischen Ländern wird die Mohnpflanze behufs Opiumgewinnung cultivirt.

Das Opium ist ein Gemenge der verschiedenartigsten Stoffe. Die darin vorkommenden Alkaloide sind an Säuren, Meconsäure, Milchsäure und Schwefelsäure, gebunden und ausserdem sind Eiweissstoffe und Pectinstoffe, Harze, Zucker, Gummi, Kautschuk u. a. im Pflanzenorganismus verbreitete Körper vorhanden. Auch Aschenbestandtheile

fehlen nie. Das im Opium vorkommende indifferente stickstofffreie Mekonin kann als ein Spaltungsproduct des Narcotins angesehen werden.

Die Zahl der aus Opium isolirten Alkaloide beträgt ungefähr 20, von denen jedoch einige in winzig kleinen Mengen vorhanden sind. Die Hauptalkaloide des Opiums sind Morphin, Narcotin, Papaverin, Codeïn, Narceïn und Thebaïn. Die Menge dieser Basen ist in verschiedenen Opiumsorten grossen Schwankungen unterworfen. Die Menge des Morphins, des wichtigsten unter den Opiumalkaloiden, kann zwischen 2,7 bis 22,8 Proc. wechseln. Als Mittelwerthe geben Th. und H. Smith folgende an [1]):

Morphin	10,0 Proc.
Narcotin	6,0 „
Papaverin	1,0 „
Codeïn	0,3 „
Narceïn	0,2 „
Thebaïn	0,15 „

Die empirische Zusammensetzung der Opiumalkaloide ist sowohl in Bezug auf Kohlenstoff als Sauerstoff eine sehr verschiedene, wie aus folgender Zusammenstellung erhellt. Die allermeisten enthalten aber im Gegensatz zu den Chinaalkaloiden nur ein Atom Stickstoff im Molecul.

Hydrocotarnin . .	$C_{12}H_{15}NO_3$	Papaverin	$C_{21}H_{21}NO_4$
Morphin	$C_{17}H_{19}NO_3$	Protopin	$C_{20}H_{19}NO_5$
Codeïn	$C_{18}H_{21}NO_3$	Lanthopin	$C_{23}H_{25}NO_4$
Thebaïn	$C_{19}H_{21}NO_3$	Cryptopin	$C_{21}H_{23}NO_5$
Codamin, Laudanin, Laudanidin . . .	$C_{20}H_{25}NO_4$	Narcotin	$C_{22}H_{23}NO_7$
		Gnoskopin	$C_{22}H_{23}NO_7$
		Oxynarcotin . . .	$C_{22}H_{23}NO_8$
Laudanosin	$C_{21}H_{27}NO_4$	Narceïn	$C_{23}H_{27}NO_8$
Mekonidin	$C_{21}H_{23}NO_4$		

Pseudomorphin (Oxydimorphin) .	$C_{34}H_{36}N_2O_5$
Xanthalin	$C_{37}H_{36}N_2O_9$
Tritopin	$C_{42}H_{54}N_2O_7$

Von diesen Alkaloiden sind nur die, welche in etwas grösserer Menge im Opium vorkommen, mehr eingehend chemisch untersucht worden. Für Papaverin, Narcotin, Narceïn (sowie Hydrocotarnin) kann das Constitutionsproblem als gelöst betrachtet werden. Auch die in den letzteren Jahren ausgeführten Untersuchungen über Morphin, Codeïn und Thebaïn haben zu wichtigen Ergebnissen in Bezug auf die Klarlegung ihres inneren Baues geführt und zur Aufstellung von Con-

[1]) Siehe Würtz, Dictionnaire de Chimie, III, p. 619; Guareschi, Alkaloide, S. 510.

stitutionsformeln für diese Basen Veranlassung gegeben, die wenigstens als annähernd richtig anzusehen sind.

Die genannten sechs Alkaloide lassen sich in zwei Gruppen eintheilen, für deren einzelne Glieder nahe verwandtschaftliche Beziehungen mit Sicherheit nachgewiesen worden sind. Die eine Gruppe umfasst Papaverin, Narcotin und Narceïn, welche Isochinolinderivate sind oder mit diesen genetisch nahe zusammenhängen (Narceïn). Der anderen Gruppe gehören Morphin, Codeïn und Thebaïn an, welche Phenanthrenderivate sind, die zugleich eine cyklische oxazinartige Verkettung enthalten. Den ersteren schliessen sich Hydrocotarnin, welches als ein Spaltungsproduct des Narcotins anzusehen ist, Oxynarcotin und Gnoskopin an. Den letzteren ist das Pseudomorphin zuzuzählen, welches ein Oxydationsproduct des Morphins ist und vielleicht gar nicht im Opium fertig gebildet vorkommt, sondern erst bei der Morphindarstellung entsteht.

(167) Zur Trennung und Darstellung der einzelnen Alkaloide des Opiums sind zahlreiche Methoden in Vorschlag gebracht worden und zur Anwendung gekommen. Weil sie hier nicht frei, sondern an Säuren gebunden sind, können die Alkaloide mit warmem Wasser ausgezogen werden. Durch Zusatz von Chlorcalcium werden die Basen in Hydrochloride verwandelt.

Nachdem die Lösung durch verschiedene Manipulationen von harzartigen Körpern und von mekonsaurem Calcium befreit worden ist, wird sie zur Syrupsdicke eingedampft, wobei nach einiger Zeit Krystalle sich ausscheiden, die aus den salzsauren Salzen des Morphins und Codeïns bestehen, während die übrigen Alkaloide in der schwarzen Mutterlauge gelöst bleiben. Die Krystalle werden umkrystallisirt und aus ihrer wässerigen Lösung das Morphin durch Ammoniak gefällt, während aus der filtrirten Lösung das Codeïn mit Kalilauge abgeschieden wird. Die von Morphin- und Codeïnhydrochlorid abgepresste Mutterlauge enthält Narcotin, Thebaïn, Narceïn, Papaverin, das stickstofffreie Mekonin u. s. w. Man verdünnt mit Wasser und fällt mit Ammoniak. Im Niederschlage befinden sich das Narcotin, das Thebaïn und ein Theil des Papaverins, im Filtrat das Narceïn, etwas Papaverin und das Mekonin. Der Niederschlag wird mit Weingeist ausgekocht, aus dem sich das Narcotin, begleitet von Papaverin, beim Erkalten abscheidet. Durch Umkrystallisiren aus Weingeist kann das schwerer lösliche Narcotin rein erhalten werden, während die Abscheidung des in der Mutterlauge neben Narcotin befindlichen Papaverins in der Art erzielt wird, dass der Rückstand der eingedampften Lösungen wiederholt mit Essigsäure behandelt wird, wobei nur das Papaverin aufgenommen wird, welches aus der sauren Lösung mit Ammoniak gefällt werden kann. Die nach der Narcotin-Papaverinkrystallisation resultirende weingeistige Flüssigkeit enthält vorwiegend Thebaïn, neben

etwas Narcotin und Papaverin. Sie wird eingedampft, der Rückstand in Essigsäure aufgenommen, mit Bleiacetat gefällt und nach Entfernung des Bleis aus dem Filtrate das Thebaïn durch Ammoniak abgeschieden. Die Flüssigkeit, welche das Narceïn nebst Papaverin und Mekonin enthält, wird nach Behandlung mit Bleiacetat und Entbleiung des Filtrats mit Ammoniak versetzt und in gelinder Wärme verdunstet, bis auf der Oberfläche Häutchen erscheinen, worauf in der Kälte das Narceïn allmählich auskrystallisirt. Aus der durch Eindampfen concentrirten Mutterlauge kann der Rest des Papaverins und das Mekonin mit Aether ausgezogen werden, die sich durch Salzsäure, in der sich nur das Papaverin löst, getrennt werden können [1]).

Nach einer anderen Methode werden aus der Lösung der salzsauren Salze zuerst das Narcotin und Papaverin durch Digeriren mit Natriumacetat ausgefällt, dann beim Concentriren der Lösung das Narceïn ausgeschieden. Aus dem Filtrat wird zunächst das Thebaïn mit Natriumsalicylat, dann das Codeïn mit Rhodankalium und das Morphin mit Ammoniak ausgefällt [2]). Hesse hat ein Verfahren ausgebildet, welches erlaubt, aus den oben erwähnten Mutterlaugen des Morphin- und Codeïnhydrochlorids auch die in ganz geringer Menge vorhandenen Alkaloide (Codamin, Lanthopin, Laudanin u. s. w.) zu isoliren [3]).

Papaverin, $C_{20}H_{21}NO_4$.

(168) Das Papaverin ist im Jahre 1848 von Merck im Opium entdeckt worden, wo es durchschnittlich in einer Menge von etwa 1 Proc. vorkommt, und auch die empirische Zusammensetzung wurde von ihm richtig ermittelt [4]). Es findet sich neben Narcotin u. a. in der Mutterlauge des aus dem Opiumauszuge ausgeschiedenen Morphins und kann von Narcotin durch Oxalsäure getrennt werden. Das Papaverin giebt ein schwer lösliches Dioxalat, während Narcotin in Lösung bleibt [5]). Aus einem Gemenge der beiden Alkaloide fällt auch rothes Blutlaugensalz nur Papaverin [6]). Das Papaverinoxalat wird durch Calciumchlorid zerlegt und aus der Lösung die freie Base durch Ammoniak gefällt.

Aus einem Gemisch von Alkohol und Aether krystallisirt das Alkaloid in Prismen vom Schmelzpunkt 147°. In Wasser ist es beinahe unlöslich, während es von heissem Alkohol und von Chloroform leicht aufgenommen wird. In kaltem Alkohol ist es schwer löslich und von Aether erfordert es zur Lösung bei 10° 258 Thle. Im Gegensatz zu den meisten anderen Alkaloiden ist das Papaverin optisch

[1]) Anderson, Ann. Chem. Pharm. 86, 180 (1853) u. a.; Husemann und Hilger, Pflanzenstoffe, S. 666. — [2]) Plugge, Rec. trav. chim. 6, 157 (1887). — [3]) Ann. Chem. Pharm. 153, 47 (1870); Suppl. 8, 280 (1871). — [4]) Ann. Chem. Pharm. 66, 125 (1848); 73, 50 (1850). — [5]) Hesse, ibid. 153, 75 (1870). — [6]) Plugge, Rec. trav. chim. 6, 157 (1887).

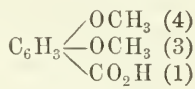
inactiv [1]). Das reine Alkaloid löst sich in kalter concentrirter Schwefelsäure ohne Färbung auf, beim Erwärmen wird aber die Lösung dunkelviolett. Es wirkt zwar hypnotisch, aber in weit geringerem Grade als Morphin.

Das Papaverin verhält sich als tertiäre Base, indem es sich mit einem Molecul Alkyljodid vereinigt. Essigsäureanhydrid ist ohne Einwirkung und die Base enthält somit kein freies Hydroxyl [2]). Dagegen lassen sich beim Erhitzen derselben mit Jodwasserstoffsäure vier Methylgruppen abspalten, wobei Papaverolin entsteht. Aus der Reaction erhellt, dass sämmtliche Sauerstoffatome des Papaverins in Form von Methoxylgruppen vorhanden sind [3]):

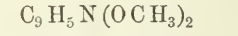
$$C_{16}H_9N(OCH_3)_4 + 4\,HJ = C_{16}H_9N(OH)_4 + 4\,CH_3J.$$

Das von G. Goldschmiedt eingehend untersuchte Verhalten des Papaverins bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat hat den inneren Bau desselben vollkommen klargelegt. Je nach den Bedingungen, unter welchen die Reaction verläuft, entstehen verschiedene Producte. Bei gelinder Oxydation ist Papaveraldin, $C_{20}H_{19}NO_5$, welches also ohne Sprengung der Kohlenstoffkette entstanden ist, das Hauptproduct. Nebenbei resultiren geringe Mengen einer in Isochinolin überführbaren Dimethoxychinolincarbonsäure, $(CH_3O)_2C_9H_4N(CO_2H)$.

Bei energischerer Reaction bilden sich Papaverinsäure, $C_{16}H_{13}NO_7$, Veratrumsäure, $(CH_3O)_2C_6H_3 . CO_2H$, Metahemipinsäure, $(CH_3O)_2 . C_6H_2(CO_2H)_2$, und α,β,γ-Pyridintricarbonsäure, $C_5H_2N(CO_2H)_3$. Das Papaveraldin lässt sich beim Schmelzen mit Kaliumhydroxyd in Veratrumsäure und Dimethoxyisochinolin spalten, woraus hervorgeht, dass das Papaverin einen Benzol- und einen Isochinolinkern enthält:



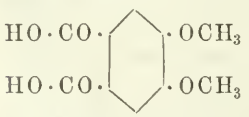
Veratrumsäure



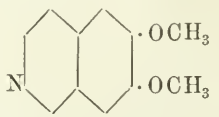
Dimethoxyisochinolin

Ursprünglich hatte Goldschmiedt das basische Spaltungsproduct für Dimethoxychinolin gehalten und daher auch das Papaverin für ein Chinolinderivat angesehen.

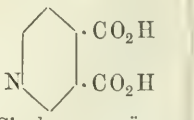
Die Constitution der genannten Verbindung als eines Derivates des Isochinolins ergab sich daraus, dass bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat Metahemipinsäure, welche mit der Hemipinsäure aus Narcotin isomer ist, und Cinchomeronsäure gebildet wurde:



Metahemipinsäure



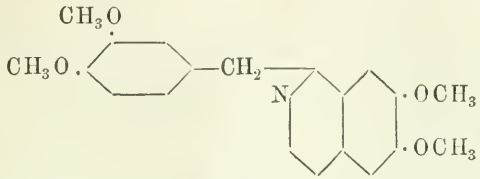
Dimethoxyisochinolin



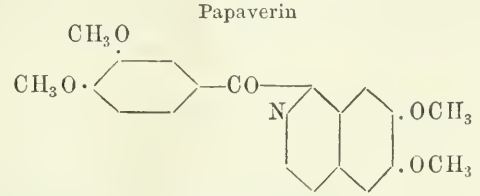
Cinchomeronsäure

[1]) Goldschmiedt, Monatsh. Chem. 9, 42 (1888). — [2]) Ibid. 4, 704 (1883). — [3]) Ibid. 6, 967 (1885).

Unter weiterer Berücksichtigung, dass unter den Oxydationsproducten des Papaverins eine dem Dimethoxyisochinolin entsprechende Dimethoxyisochinolincarbonsäure und die α, β, γ-Pyridintricarbonsäure (α-Carbocinchomeronsäure) vorhanden sind, ergiebt sich, dass der Benzol- und der Isochinolinkern durch ein Kohlenstoffatom, welches die α-Stellung im Chinolincomplex einnimmt, verbunden sind, wodurch die Constitution des Papaverins als Tetramethoxy-benzyl-α-isochinolin und die des Papaveraldins als Tetramethoxy-benzoyl-α-isochinolin klargestellt ist:



Papaverin



Papaveraldin

Die Papaverinsäure ist durch Oxydation des Benzolkernes im Isochinolinreste entstanden und stellt eine Dimethoxybenzoylcinchomeronsäure dar [1]):

$$(CH_3O)_2C_6H_3 . CO . C_5H_2N(CO_2H)_2.$$

Das Vorhandensein der CH_2-Gruppe in α-Stellung im Papaverin wird auch durch die Condensationsfähigkeit dieser Base mit Formaldehyd bestätigt [2]) (s. unten).

Die Salze des Papaverins sind meistens in Wasser schwer löslich und krystallisiren wasserfrei. Das Hydrochlorid, $C_{20}H_{21}NO_4$, HCl, wird durch Versetzen der alkoholischen Lösung der Base mit Salzsäure oder auch durch Umsetzung zwischen Papaverinoxalat und Chlorcalcium gewonnen und krystallisirt in grossen, glashellen Säulen, die sich bei 18° in 37 Thln. Wasser lösen. Wird das Hydrochlorid mit einer Auflösung von Jod in Jodkalium versetzt, so entsteht eine Verbindung $C_{20}H_{21}NO_4$, HJ, J_2, welche in Krystallen von schön purpurrother Farbe sich ausscheidet. Das Nitrat, $C_{20}H_{21}NO_4$, HNO_3, fällt aus concentrirten Lösungen zuerst als farbloses Harz aus, welches aber allmählich krystallisirt. Es löst sich leicht in warmem Wasser. Das saure

[1]) Goldschmiedt, Monatsh. Chem. 6, 372, 667, 954 (1885); 7, 485 (1886); 8, 510 (1887); 9, 327, 349 (1888); Rossin, ibid. 12, 486 (1891). — [2]) Königs, Ber. deutsch. chem. Ges. 32, III, 3601, 3612 (1899).

Sulfat, $C_{20}H_{21}NO_4$, H_2SO_4, krystallisirt unter günstigen Bedingungen in Prismen. Das saure Oxalat, $C_{20}H_{21}NO_4$, $C_2H_2O_4$, durch Lösen äquivalenter Mengen Papaverin und Oxalsäure in heissem Wasser dargestellt, krystallisirt gleichfalls in Prismen, die in kaltem Alkohol sehr schwer löslich sind und bei 10° 388 Thle. Wasser zur Lösung erfordern [1]).

Mit Alkylhaloiden vereinigt sich Papaverin beim Erhitzen zu krystallinischen Additionsproducten, welche durch Alkali in entsprechende Ammoniumhydroxyde oder Diammoniumoxyde verwandelt werden. Es sind derartige Additionsproducte in grosser Anzahl dargestellt worden.

Papaverinmethyljodid, $C_{20}H_{21}NO_4 . CH_3J$, durch Erhitzen der Componenten längere Zeit bei Wasserbadtemperatur gewonnen, bildet, aus stark wässerigem Weingeist umkrystallisirt, fast weisse, dicke Blättchen, die 4 Mol. H_2O [oder 7 H_2O [2])] enthalten. Die wasserhaltige Substanz schmilzt bei 55 bis 60°, die wasserfreie bei 195° [3]). Durch Kochen mit stark concentrirter Kalilauge wird die Verbindung zu Methylpapaveriniumhydroxyd, $C_{20}H_{21}NO_4 . CH_3(OH)$, verseift, welches krystallinisch ist, in heissem Wasser sich löst und alkalisch reagirt [4]).

Papaverinäthylbromid, $C_{20}H_{21}NO_4 . C_2H_5Br$, verhält sich insofern anders als die vorgenannte Verbindung, als sie von Kalilauge in das Oxyd der Ammoniumbase, Aethylpapaveriniumoxyd, $(C_{20}H_{21}NO_4 . C_2H_5)_2O$, verwandelt wird, welches bei 72° schmilzt, in heissem Wasser mit alkalischer Reaction löslich ist und Salze der Ammoniumbase liefert. Das salzsaure Salz ist identisch mit dem Papaverinäthylchlorid, $C_{20}H_{21}NO_4 . C_2H_5Cl$ [5]). Nach Kassner soll bei der Verseifung des Bromäthylats, wie auch der anderen Halogenalkylate, mit Natronlauge eine gelbe, in Aether lösliche Aethylidenbase und eine farblose ätherunlösliche Ammoniumbase entstehen, die in einander leicht überführbar sind [6]). Die Oxydation des Papaverinäthylbromids führt zu Papaveraldin, Veratrumsäure und Aethylmetahemipinisoimid [7]).

Papaverinbenzylchlorid, $C_{20}H_{21}NO_4 . C_7H_7Cl$ [8]), liefert bei der alkalischen Verseifung Benzylpapaveriniumoxyd [9]), $(C_{20}H_{21}NO_4 . C_7H_7)_2O$, und verhält sich bei der Oxydation der Aethylverbindung analog [10]).

---

[1]) Merck, Ann. Chem. Pharm. 73, 50 (1850); Hesse, ibid. 153, 77 (1870); Goldschmiedt, Monatsh. Chem. 6, 674 (1885); Jahoda, ibid. 7, 506 (1886). — [2]) Claus und Edinger, Journ. prakt. Chem. [2] 38, 496 (1888). — [3]) Claus und Hüetlin, Ber. deutsch. chem. Ges. 18, I, 1577 (1885); Goldschmiedt, Monatsh. Chem. 6, 692 (1885). — [4]) Stransky, ibid. 9, 758 (1888). — [5]) Derselbe, ibid. 9, 752 (1888); Goldschmiedt, ibid. 10, 678 (1889). — [6]) Dissert., Freiburg 1895; Claus und Kassner, Journ. prakt. Chem. [2] 56, 321 (1897). — [7]) Goldschmiedt, Monatsh. Chem. 9, 339 (1888). — [8]) Claus und Hüetlin, Ber. deutsch. chem. Ges. 18, I, 1578 (1885). — [9]) Stransky, Monatsh. Chem. 9, 756 (1888). — [10]) Goldschmiedt, ibid. 9, 330 (1888).

Unter den hierher gehörigen Additionsproducten sind u. a. Papaverin-o-nitrobenzylchlorid, $C_{20}H_{21}NO_4 . C_7H_6(NO_2)Cl$ [1]) und Papaverin-phenacylbromid, $C_{20}H_{21}NO_4 . C_6H_5 . CO . CH_2Br$, dargestellt worden. Wird die letztgenannte Verbindung mit verdünnter Natronlauge behandelt, so entsteht ein orangerother amorpher Niederschlag, wahrscheinlich das Hydroxyd, $C_{20}H_{21}NO_4 . C_6H_5 . CO . CH_2(OH)$, welches durch Auflösen in Alkohol farblos wird und Krystalle des Oxydes, $(C_{20}H_{21}NO_4 . C_6H_5 . CO . CH_2)_2O$, giebt. Dasselbe Oxyd wird auch durch längeres Kochen des Bromids mit Wasser gewonnen [2]). Auch o-Xylylenbromid verbindet sich additionell mit Papaverin. Das Product besitzt die Zusammensetzung $C_6H_4(CH_2Br . C_{20}H_{21}NO_4)_2$ [3]).

Methylenpapaverin, $C_{21}H_{21}NO_4$, entsteht als Condensationsproduct beim Erhitzen von Papaverin mit Formaldehydlösung:

$$C_{20}H_{21}NO_4 + CH_2O = C_{21}H_{21}NO_4 + H_2O.$$

Aus Alkohollösung wird es durch Aether in Form kleiner Nädelchen erhalten, die bei 155 bis 156° schmelzen. Durch ihre Salze unterscheidet sich die Methylenbase scharf von Papaverin [4]).

Wird salzsaures Papaverin mit Brom versetzt, so entsteht Brompapaverin, $C_{20}H_{20}BrNO_4$, welches aus Aether-Alkohol in Form prachtvoller Krystalle vom Schmelzpunkt 144 bis 145° gewonnen werden kann [5]).

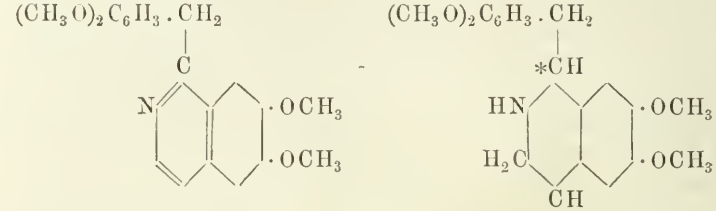
Beim Erhitzen mit verdünnter Salpetersäure wird Papaverin nitrirt. Das aus dem salpetersauren Salze mit Ammoniak freigemachte Nitropapaverin, $C_{20}H_{20}(NO_2)NO_4$, ist unlöslich in Wasser. Aus kochendem Alkohol krystallisirt es in blassgelben Prismen und schmilzt bei 163° [6]).

(169) Tetrahydropapaverin, $C_{20}H_{25}NO_4$, erhielt Goldschmiedt beim Behandeln des Papaverins mit Zinn und Salzsäure und Zerlegen des auskrystallisirten Zinndoppelsalzes mit Schwefelwasserstoff. Aus der eingedampften Lösung krystallisirt das salzsaure Salz des hydrirten Papaverins, welches mit Ammoniak zerlegt wird. Aus kochendem Wasser oder verdünntem Weingeist krystallisirt die freie Base in Prismen vom Schmelzpunkt 200 bis 201°. Die Salze des Tetrahydropapaverins (Hydrochlorid und saures Oxalat) sind in Wasser leichter löslich als die der nicht hydrirten Base [7]). Das Tetrahydropapaverin ist, wie auch das Papaverin selbst, inactiv, lässt sich aber, im Gegensatz zu diesem, in active Componenten spalten, was mit der

---

[1]) v. Seutter, Monatsh. Chem. 9, 857 (1888). — [2]) Ibid. 9, 1035 (1888). — [3]) Scholtz, Arch. Pharm. 237, 200 (1899). — [4]) Königs, Ber. deutsch. chem. Ges. 32, III, 3612 (1899). — [5]) Anderson, Ann. Chem. Pharm. 94, 238 (1855); Goldschmiedt, Monatsh. Chem. 6, 673 (1885). — [6]) Anderson, loc. cit.; Hesse, Ann. Chem. Pharm., Suppl. 8, 298 (1872). — [7]) Goldschmiedt, Monatsh. Chem. 7, 495 (1886).

angenommenen Constitution des Papaverins völlig übereinstimmt. Das Papaverin enthält nämlich nach oben angeführter Formel kein asymmetrisches Kohlenstoffatom; bei der Aufnahme von vier Wasserstoffatomen im Pyridinkern wird aber das α-Kohlenstoffatom asymmetrisch:



Papaverin Tetrahydropapaverin

Die racemische Spaltung des Tetrahydropapaverins ist von Pope und Peachey und zwar unter Anwendung von d-Bromcamphersulfosäure als salzbildende Säure durchgeführt worden [1]).

Als secundäre Base giebt die hydrirte Base mit salpetriger Säure ein Nitrosamin, $C_{20}H_{24}N(NO)O_4$, welches in bernsteingelben Pyramiden krystallisirt und beim Kochen mit Alkohol und Salzsäure wieder Tetrahydropapaverin liefert [2]).

(170) Papaverolin, $C_{16}H_{13}NO_4$, ist das dem Papaverin als Methyläther entsprechende Tetraphenol, $(OH)_2C_6H_3.CH_2.C_3H_2N:C_6H_2(OH)_2$, und bildet sich beim Kochen des Alkaloids mit Jodwasserstoffsäure und Phosphor. Das auskrystallisirte Hydrojodid wird mit Natriumbicarbonat zersetzt, wobei die freie Base als ein weisses krystallinisches Pulver erhalten wird, das zwei Molecule Krystallwasser enthält und sich über 150° schwärzt. In kaltem Wasser ist es schwer, in heissem Wasser ziemlich leicht löslich. Das Papaverolin ist eine noch schwächere Base als Papaverin, bildet jedoch krystallisirende Salze mit stärkeren Säuren. Das durch Auflösen in verdünnter Schwefelsäure erhaltene Sulfat besitzt die Zusammensetzung $(C_{16}H_{13}NO_4)_2.H_2SO_4 + 8^1/_2 H_2O$. Wird Papaverolin über Zinkstaub destillirt, so entstehen α-Methylisochinolin und eine bei 234 bis 235° schmelzende Base, die möglicher Weise ein Dibenzyldiisochinolin ist [3]).

Aus Tetrahydropapaverin wird durch Kochen mit Jodwasserstoff das Tetrahydropapaverolin, $C_{16}H_{13}N(OH)_4$, als Hydrojodid gewonnen. Die freie Base selbst ist gegen Alkalien und Sauerstoff sehr empfindlich und konnte nicht rein erhalten werden [4]).

Papaveraldin, $C_{20}H_{19}NO_5$, das Hauptproduct bei der Oxydation des Papaverins mit Kaliumpermanganat und verdünnter Schwefelsäure,

[1]) Journ. chem. soc. **73**, 893, 902 (1898); vergl. Goldschmiedt, Monatsh. Chem. **19**, 321 (1898). — [2]) Ibid. **19**, 327 (1898). — [3]) Goldschmiedt, ibid. **6**, 967 (1885); Krauss, ibid. **11**, 350 (1890). — [4]) Goldschmiedt, ibid. **19**, 329 (1898).

hat sich als Tetramethoxybenzoylisochinolin, $(CH_3O)_2.C_6H_3.CO.C_3H_2N:C_6H_2(OCH_3)_2$ erwiesen (s. S. 273). Der Name Papaveraldin rührt davon her, dass es anfangs irrthümlich als ein Aldehyd betrachtet wurde. Es scheidet sich aus alkoholischer Lösung als gelbes Krystallpulver aus, das bei 210° schmilzt. In Wasser und Alkalien ist es unlöslich, von Alkohol und Aether wird es selbst beim Kochen schwer aufgenommen, während es sich in Chloroform leichter löst. Eine schöne und charakteristische Reaction zeigt das Papaveraldin mit concentrirter Schwefelsäure. Wenn man es damit übergiesst, so färbt es sich schön gelbroth und löst sich darin zu einer gelbrothen Flüssigkeit auf, bei schwachem Erwärmen wird sie dunkelbordeauxroth und schliesslich dunkelviolett. In nicht zu verdünnten Mineralsäuren und auch in Oxalsäure löst sich das Papaveraldin unter Bildung von Salzen, die gut krystallisiren und citronengelbe Lösungen geben. Wird Papaveraldin mit Kaliumhydrat geschmolzen, so zerfällt es in Veratrumsäure und Dimethoxyisochinolin:

$$(CH_3O)_2C_6H_3.CO.C_3H_2N:C_6H_2(OCH_3)_2 + H_2O$$
$$= (CH_3O)_2C_6H_3.CO_2H + C_3H_3N:C_6H_2(OCH_3)_2.$$

Von Alkylhaloidadditionsproducten des Papaveraldins wurden dargestellt Papaveraldinmethyljodid, $C_{20}H_{19}NO_5.CH_3J + 2H_2O$ und Papaveraldinäthylbromid, $C_{20}H_{19}NO_5.C_2H_5Br + 3H_2O$, beide gut krystallisirende Verbindungen [1]).

Als Keton liefert Papaveraldin mit Hydroxylamin ein Oxim, $C_{20}H_{19}NO_4(N.OH)$ vom Schmelzpunkt 235°, das sich in ein höher, bei 254° schmelzendes Oxim (β-Oxim) umwandeln lässt. Wird das Oximhydrochlorid mit Wasser behandelt, so dissociirt das Salz theilweise und das abgeschiedene Oxim schmilzt bei 235°; zerlegt man hingegen das in Salzsäure gelöste Oximhydrochlorid mit Natriumcarbonat, so gewinnt man das bei 254° schmelzende Oxim. Die beiden Oxime (α- und β-Oxim) sind somit als stereoisomer anzusehen. Das α-Oxim liefert bei Reduction in alkoholischer Lösung mit Natriumamalgam Papaveraldylamin, $C_{20}H_{20}NO_4(NH_2)$, welches bei 80 bis 85° schmilzt [2]).

Narcotin, $C_{22}H_{23}NO_7$.

(171) Das Narcotin, früher auch Opianin genannt, gehört zu den längst bekannten unter den Alkaloiden. Schon Derosne hatte es 1803 in unreinem Zustande in den Händen, ohne jedoch seine Natur als eine eigenthümliche Pflanzenbase zu erkennen. Im Jahre 1817 gelang es Robiquet das Narcotin von Morphin zu trennen und näher zu charakterisiren [3]). Während langer Zeit wurde ihm die empirische

[1]) Goldschmiedt, Monatsh. Chem. 6, 956 (1885); 7, 485 (1886). — [2]) Derselbe, ibid. 7, 489 (1886); Hirsch, ibid. 16, 828 (1895). — [3]) Journ. Pharm. 17, 67; Ann. Chem. Pharm. 5, 83 (1817).

Zusammensetzung $C_{23}H_{25}NO_7$ zugetheilt, bis Mathiessen und Foster seine richtige Formel, $C_{22}H_{23}NO_7$, ermittelten [1]). Die älteren Untersuchungen über das chemische Verhalten des Narcotins wurden namentlich von Wöhler und Blyth ausgeführt; später haben sich Mathiessen, Foster und Wright, sowie Vongerichten und Roser mit der chemischen Untersuchung dieser Base eingehend beschäftigt. Der letztere hat die Constitution des Alkaloids klargelegt.

Die Menge des Narcotins im Opium beträgt 0,75 bis 9 Proc. Es findet sich hier zum grössten Theile als freie Base, weshalb beim Ausziehen des Opiums mit Wasser nur wenig Narcotin in Lösung geht. Mit Aether kann es aber direct aus Opium ausgezogen werden. Zur Darstellung desselben lassen sich deshalb die Rückstände des Opiums, welche nach der Extraction desselben mit Wasser, behufs Darstellung von Morphin, verbleiben, gut verwenden. Zu diesem Zwecke zieht man diese Rückstände mit verdünnter Salzsäure aus, fällt den Auszug mit Natriumcarbonat, kocht den Niederschlag mit Weingeist aus, concentrirt die alkoholische Lösung und lässt krystallisiren.

Das bei erschöpfender Extraction des Morphins mit warmem Wasser in Lösung gegangene Narcotin kann aus den Mutterlaugen des salzsauren Morphins in schon angegebener Weise (S. 290) isolirt werden. Von Morphin kann es übrigens leicht durch Kalilauge, in der die erstgenannte Base löslich, das Narcotin in der Kälte aber unlöslich ist, geschieden werden. Von Papaverin wird es mittelst Oxalsäure getrennt (s. S. 291).

Das in Wasser unlösliche Narcotin krystallisirt aus heissem Alkohol in langen Nadeln, die bei 176° schmelzen. In Aether ist die Base ziemlich schwer löslich, indem 1 Thl. derselben bei 16° zur Lösung 166 Thle. Aether erfordert. In Benzol löst sich das Narcotin nicht unbeträchtlich und unterscheidet sich hierdurch von Morphin, welches in Benzol ganz unlöslich ist. Narcotin ist optisch activ und zwar ist es in neutraler Lösung linksdrehend, in saurer rechtsdrehend. Für die Lösung in Chloroform ist $[\alpha]_j = -207{,}35$ und in 80procentiger Alkohollösung, der zwei Molecule Salzsäure zugesetzt sind, beträgt $[\alpha]_j = +104{,}54$ [2]). Von kalten Alkalilösungen wird Narcotin nicht aufgenommen, löst sich aber beim Kochen, auch in Kalk- und Barytwasser, indem lösliche Metallverbindungen entstehen [3]). Von concentrirter Schwefelsäure wird das Alkaloid mit grünlichgelber Farbe aufgenommen, die beim Erwärmen in Roth und beim Kochen in Violett übergeht [4]). Enthält die Schwefelsäure eine Spur Salpetersäure, so wird sie von Narcotin dunkelroth gefärbt [5]). Das Narcotin ist ein schwaches Gift.

---

[1]) Ann. Chem. Pharm., Suppl. **1**, 330 (1862); **2**, 377 (1863). — [2]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. **176**, 192 (1875). — [3]) Wöhler, ibid. **50**, 25 (1844); Hesse, ibid., Suppl. **8**, 284 (1871). — [4]) Husemann, ibid. **128**, 309 (1863). — [5]) Couerbe, ibid. **17**, 174 (1836).

Wie das Papaverin erleidet auch das Narcotin beim Erhitzen mit Halogenwasserstoffsäuren Zersetzung unter Abspaltung von Methylgruppen und zwar verläuft, wie Mathiessen und Wright nachgewiesen haben, die Reaction bei Anwendung von Salzsäure in drei Stufen unter Bildung folgender Verbindungen:

Dimethylnornarcotin, $C_{19}H_{14}NO_4(OCH_3)_2 . OH$,
Methylnornarcotin, $C_{19}H_{14}NO_4(OCH_3)(OH)_2$,
Nornarcotin, $C_{19}H_{14}NO_4(OH)_3$.

Das Narcotin enthält sonach drei Methoxylgruppen, $C_{19}H_{14}NO_4(OCH_3)_3$ [1]).

Weiter unterliegt das Alkaloid leicht einer tiefergehenden Spaltung, welche je nach den Bedingungen, unter welchen sie stattfindet, zu verschiedenen Producten führt, einerseits Opiansäure oder Mekonin, andererseits Cotarnin oder Hydrocotarnin. Beim Erhitzen mit Wasser auf 140° oder mit verdünnter Schwefelsäure und auch mit Barytwasser entstehen Opiansäure und Hydrocotarnin:

$$C_{22}H_{23}NO_7 + H_2O = \underset{\text{Opiansäure}}{C_{10}H_{10}O_4} + \underset{\text{Hydrocotarnin}}{C_{12}H_{15}NO_3}$$

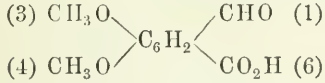
Durch Oxydationsmittel, wie Salpetersäure oder Braunstein und Schwefelsäure, findet Spaltung in Opiansäure und Cotarnin statt (Wöhler):

$$C_{22}H_{23}NO_7 + H_2O + O = C_{10}H_{10}O_5 + C_{12}H_{15}NO_4,$$

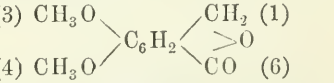
während reducirende Mittel, wie Zink und Schwefelsäure, Mekonin und Hydrocotarnin liefern:

$$C_{22}H_{23}NO_7 + H_2 = C_{10}H_{10}NO_4 + C_{12}H_{15}NO_3.$$

Mekonin ist ein Reductionsproduct der Opiansäure:



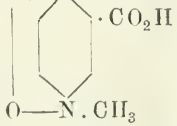
Opiansäure



Mekonin

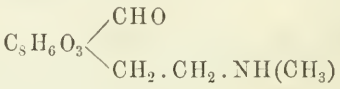
und Cotarnin ist ein Oxydationsproduct des Hydrocotarnins. Das Narcotin setzt sich also offenbar aus einem Opiansäure- und einem Hydrocotarninrest zusammen. Wie ist aber der letztgenannte constituirt? Die Untersuchungen Rosers über Cotarnin haben eine ziemlich bestimmte Antwort auf diese Frage zugelassen.

Durch Oxydation lässt sich das Cotarnin einerseits in Cotarnsäure (s. unten), anderseits in Apophyllensäure:



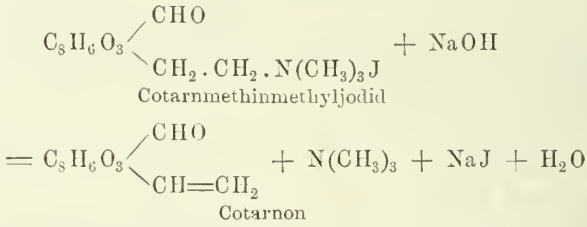
[1]) Ann. Chem. Pharm., Suppl. 7, 62, 67 (1870).

überführen, gerade wie Isochinolin zu Phtalsäure und Cinchomeronsäure und Papaverin zu Metahemipinsäure und Cinchomeronsäure oxydirt wird (S. 292). Das Cotarnin erscheint also als ein Isochinolinderivat und enthält eine Methylgruppe an Stickstoff gebunden. Indessen kann das freie Cotarnin selbst eine cyklische Kohlenstoff-Stickstoffverkettung nicht enthalten, denn es verhält sich einerseits als secundäre Base, andererseits als Carbonylverbindung (Aldehyd), es muss sich aber leicht in eine Isochinolinverbindung verwandeln können. Alle diese Umstände werden durch die Formel:



für das freie Cotarnin berücksichtigt.

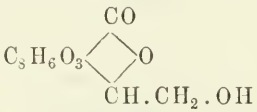
Durch Erwärmen mit Methyljodid geht das Cotarnin in Cotarnmethinmethyljodid über, welches, mit Natronlauge behandelt, in Trimethylamin und Cotarnon zerfällt:



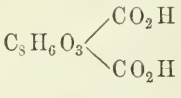
Cotarnmethinmethyljodid

Cotarnon

Das Cotarnon lässt sich nun durch Oxydation in Cotarnlacton und weiter in die oben genannte Cotarnsäure überführen:

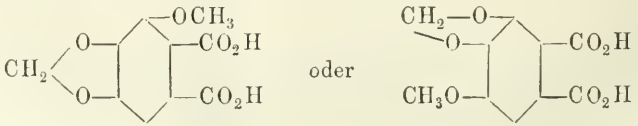


Cotarnlacton

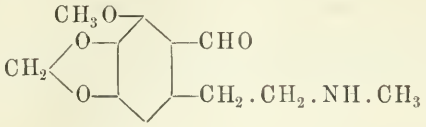


Cotarnsäure

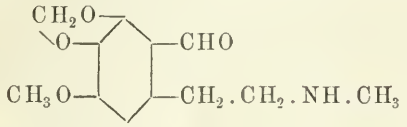
Die Existenz des Lactons, sowie der Umstand, dass die Cotarnsäure leicht in Anhydrid übergeht, zeigt, dass diese Säure ein Derivat der Phtalsäure ist. Sie lässt sich weiter abbauen, und zwar entsteht beim Erhitzen mit Salzsäure eine einbasische Säure $C_3H_7O_3(CO_2H)$ (identisch mit Myristicinsäure) und beim Erhitzen mit Jodwasserstoff und Phosphor Gallussäure. Die Cotarnsäure erscheint demnach als eine Methyl-methylengallocarbonsäure:



und das Cotarnin kann durch eine der Formeln

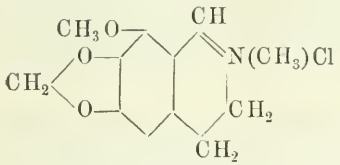


oder

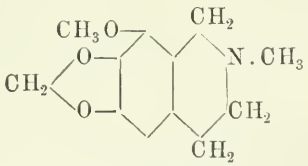


ausgedrückt werden. Bei der Wahl zwischen denselben hat Roser anfangs der letzteren den Vorzug gegeben, später aber die erstere als wahrscheinlichere, mindestens gleichberechtigte befunden. Nach dieser Formel stehen Cotarnin und Hydrastinin in naher Beziehung zu einander, das erstere ist ein Methoxylderivat des letzteren.

Wenn das Cotarnin Salze bildet, so lagert sich die Säure nicht einfach an den Stickstoff, sondern zugleich tritt der Aldehydsauerstoff mit dem Wasserstoff des secundären Amins und der angelagerten Säure aus, es schliesst sich der Pyridinring und in den Salzen liegen somit Derivate des Isochinolins vor. In ähnlicher Weise verläuft die Reaction bei der Hydrirung des Cotarnins. Auch das Hydrocotarnin enthält somit einen geschlossenen Isochinolinring.

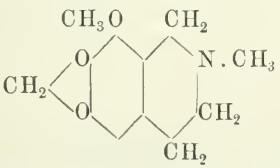


Cotarninhydrochlorid

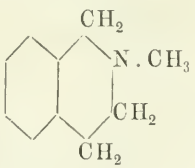


Hydrocotarnin

Wie Roser beobachtet hat, besteht ein vollkommener Parallelismus im Verhalten des Hydrocotarnins und Methyltetrahydrisochinolins bei der Spaltung der entsprechenden Ammoniumbasen, wie ihn die analogen Constitutionsformeln



und

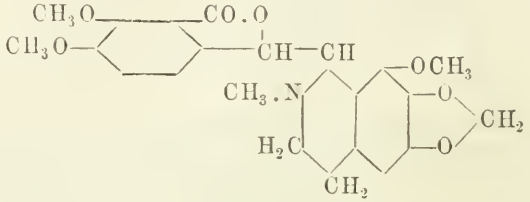


vorhersehen lassen [1]).

Im Narcotin sind, wie aus den oben angeführten Spaltungen des Alkaloids hervorgeht (S. 299), die Reste des Hydrocotarnins und der Opiansäure enthalten und zwar werden sie nachweislich nicht durch Sauerstoff, sondern durch Kohlenstoff zusammengehalten. Es kann

[1]) Ann. Chem. Pharm. 272, 221 (1893).

keinem Zweifel unterliegen, dass die beiden Kohlenstoffatome an einander gebunden sind, welche bei der Einwirkung des spaltenden Oxydationsmittels den Sauerstoff aufnehmen, d. h. die Kohlenstoffatome, welche in den Spaltungsproducten, Opiansäure und Cotarnin, die Aldehydgruppen bilden. Demnach kommt dem Narcotin folgende Formel zu:



Das Narcotin ist also in constitutioneller Hinsicht mit dem Papaverin (S. 293) nahe verwandt. Beide sind Derivate des Benzylisochinolins [1]).

(172) Das Narcotin ist eine ziemlich schwache Base, wie z. B. daraus ersichtlich ist, dass Natriumacetat aus dem Hydrochlorid freies Narcotin fällt und dass die Salze überhaupt leicht von Wasser zersetzt werden. Sie krystallisiren meistens schlecht oder gar nicht. Das Hydrochlorid, $C_{22}H_{23}NO_7$, HCl, bildet eine strahlige Masse, die beim Umkrystallisiren aus heissem Wasser in basische Salze übergeht, wie $(C_{22}H_{23}NO_7)_5$, HCl. Das saure Oxalat des Narcotins ist, im Gegensatze zu dem des Papaverins, in Wasser leicht löslich.

Als tertiäre Base vereinigt sich Narcotin, wie die meisten übrigen Alkaloide, mit Alkylhaloiden zu Additionsproducten. Die Vereinigung mit Methyljodid erfolgt schon bei gewöhnlicher Temperatur, wird aber beim Erwärmen beschleunigt. Narcotinmethyljodid, $C_{22}H_{23}NO_7 . CH_3J$, wird von Roser als ein dickflüssiges Oel [2]), von Biermann als ein krystallinischer, bei 187° schmelzender Körper beschrieben [3]). Beim Digeriren mit Chlorsilber oder beim Behandeln mit Chlorwasser [4]) geht die Verbindung in das entsprechende Chlorid über, welches mit Natronlauge behandelt und erwärmt, sich nach folgender Formel umwandelt:

$$C_{22}H_{23}NO_7 . CH_3Cl + NaOH = NaCl + C_{23}H_{27}NO_8.$$

Die entstandene Base krystallisirt mit 3 Mol. Wasser und wurde, als dem Narceïn sehr ähnlich und gleich zusammengesetzt, von Roser als Pseudonarceïn bezeichnet [5]). Freund hat dieselbe als mit dem Narceïn identisch erwiesen [6]) (s. weiter unten).

---

[1]) Roser, Ann. Chem. Pharm. 249, 156 (1888); 254, 334, 351 (1889); 272, 221 (1892). — [2]) Ibid. 247, 167 (1888). — [3]) Dissert. Freiburg 1887. — [4]) Frankforter u. Keller, Amer. Chem. Journ. 22, 61, (1899). — [5]) Ann. Chem. Pharm. 247, 169 (1888). — [6]) Ibid. 277, 23 (1893).

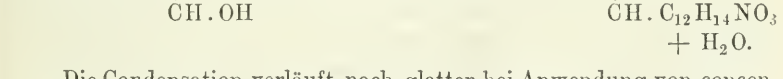
Narcotinäthyljodid, $C_{22}H_{23}NO_7 . C_2H_5J$, verhält sich der Methylverbindung ähnlich. Die durch Einwirkung von Alkali in der Wärme auf das entsprechende Chlorid erhaltene Base, $C_{24}H_{29}NO_8$, $3\,H_2O$, ist ein Homonarceïn [1]). Auch einige andere Halogenalkyladditionsproducte des Narcotins wurden dargestellt [2]). Mit o-Xylylenbromid geht Narcotin eine additionelle Verbindung ein [3]).

Wird Narcotin mit Jodwasserstoffsäure erhitzt, so spalten sich alle drei Methylgruppen als Methyljodid ab unter Bildung des Nornarcotins, $C_{19}H_{17}NO_7$:

$$(CH_3O)_2 . C_7H_2O . CH . C_{11}H_{11}NO_2(OCH_3) + 3\,HJ$$
$$= (OH)_2C_7H_2O . CH . C_{11}H_{11}NO_2(OH) + 3\,CH_3J.$$

Wird Narcotin dagegen mit Salzsäure im geschlossenen Rohre auf 100° erwärmt, so spalten sich je nach der Einwirkungszeit nur eine oder zwei Methylgruppen ab, wobei also Dimethylnornarcotin, $C_{19}H_{14}NO_4(OCH_3)_2(OH)$ und Methylnornarcotin, $C_{19}H_{14}NO_4(OCH_3)(OH)_2$, resultiren. Beide Verbindungen sind weisse amorphe Pulver, die in Wasser unlöslich sind. Die erstgenannte löst sich in Alkohol viel leichter als die letztere. Beide werden, im Gegensatz zu Narcotin, von Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Durch Oxydation liefert Dimethylnornarcotin Cotarnin und Methylnoropiansäure, während das Methylnornarcotin beim Erhitzen mit Wasser auf 100° in Cotarnin und Normekonin zerfällt. Es ist also hieraus ersichtlich, dass die am Phenylrest gebundenen Methoxylgruppen zuerst zersetzt werden [4]).

(173) Isonarcotin, $C_{22}H_{23}NO_7$. Die Versuche, das Narcotin aus seinen Spaltungscomponenten synthetisch zu gewinnen, haben nicht zum Ziele geführt. Liebermann erhielt aber bei Einwirkung von Schwefelsäure (73 Proc. H_2SO_4) auf ein Gemisch von Opiansäure und Hydrocotarnin in äquimolecularen Mengen in der Kälte eine mit dem Narcotin isomere Base, die er Isonarcotin nannte [5]):



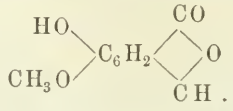
Die Condensation verläuft noch glatter bei Anwendung von concentrirter Salzsäure und Erwärmen auf 60 bis 70° [6]).

---

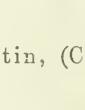
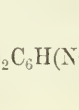
[1]) Roser, Ann. Chem. Pharm. **247**, 173 (1888). — [2]) Biermann, Dissert. Freiburg 1887. — [3]) Scholtz, Arch. Pharm. **237**, 200 (1899). — [4]) Mathiessen, Proc. Roy. Soc. **17**, 337; Ann. Chem. Pharm., Suppl. **7**, 59 (1870); Mathiessen u. Wright, Proc. Roy. Soc. **17**, 340; Ann. Chem. Pharm., Suppl. **7**, 63 (1870). — [5]) Ber. deutsch. chem. Ges. **29**, I, 184 (1896). — [6]) Kersten, ibid. **31**, II, 2098 (1898).

Aus Alkohol krystallisirt das Alkaloid in Nadeln oder Prismen, deren Schmelzpunkt bei 194° liegt. In Wasser ist es nicht, in Aether wenig löslich. Die alkoholische Lösung reagirt stark alkalisch. Im Gegensatz zu Narcotin ist Isonarcotin inactiv. Eine racemische Spaltung konnte nicht durchgeführt werden [1]). Sehr charakteristisch für das Isonarcotin ist, dass es, auch in geringster Menge, mit reiner concentrirter Schwefelsäure eine prächtig carminrothe Färbung giebt (Liebermann). Das Isonarcotinäthyljodid, $C_{22}H_{23}NO_7 . C_2H_5J$, lässt sich nicht, wie die entsprechende Narcotinverbindung, in ein Homonarceïn überführen [2]).

Methylnoropiansäure und Hydrocotarnin condensiren sich in gleicher Weise zu Methylnorisonarcotin,



welches pulverförmig ist, bei 209° schmilzt und in Schwefelsäure sich, wie das Isonarcotin, mit rother Farbe löst.

Aus den substituirten Opiansäuren sind substituirte Isonarcotine erhalten worden, nämlich Bromisonarcotin, $(CH_3O)_2C_6HBr$  O, . $C_{12}H_{14}NO_3$, und Nitroisonarcotin, $(CH_3O)_2C_6H(NO_2)$  O. $C_{12}H_{14}NO_3$.

Ihre Lösungen in Schwefelsäure sind gelb [3]).

Cotarnin und Derivate.

(174) Cotarnin, $C_{12}H_{15}NO_3$, dessen Name durch Versetzung des Wortes Narcotin gebildet ist, wurde im Jahre 1844 von Wöhler durch Einwirkung von Braunstein und Schwefelsäure auf das genannte Alkaloid erhalten [4]). Es entsteht hier neben Opiansäure gemäss der Gleichung:

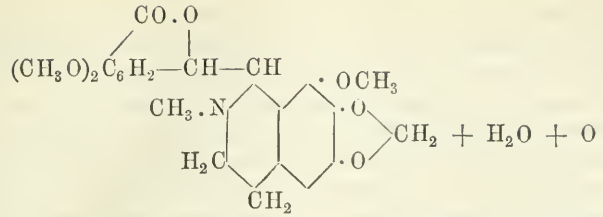
$$C_{22}H_{23}NO_7 + H_2O + O = C_{10}H_{10}O_5 + C_{12}H_{15}NO_4.$$

Dieselbe Zersetzung des Narcotins beobachtete zu gleicher Zeit Blyth beim Erwärmen des Alkaloids mit Platinchloridlösung [5]). Die Einwirkung von Salpetersäure auf Narcotin verläuft weniger glatt, jedoch findet sich auch in diesem Falle unter den Producten Cotarnin [6]).

Nach den von Roser aufgestellten Constitutionsformeln des Cotarnins und Narcotins (s. S. 301) verläuft die Spaltung des letzteren wie folgt:

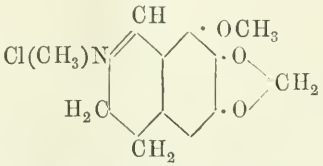
---

[1]) Bandow, Ber. deutsch. chem. Ges. 30, II, 1745 (1897). — [2]) Derselbe, ibid. 30, II, 1746 (1897). — [3]) Liebermann, ibid. 29, II, 2040 (1896). — [4]) Ann. Chem. Pharm. 50, 19 (1844). — [5]) Ibid. 50, 36 (1844). — [6]) Anderson, ibid. 86, 187 (1853).



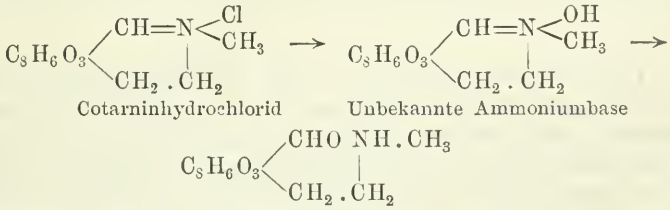
Opiansäure Cotarnin

Die Bildung des Cotarnins findet also unter Wasseraufnahme und Aufspaltung des Isochinolinringes statt. Dieser schliesst sich aber wieder unter Wasseraustritt, wenn das Cotarnin Salze mit Säuren bildet:



Cotarninhydrochlorid

Bei der Einwirkung von Alkali auf die Cotarninsalze nimmt Roser die Bildung einer unbeständigen Ammoniumbase als Zwischenproduct an [1]):

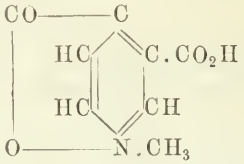


Cotarninhydrochlorid Unbekannte Ammoniumbase Cotarnin

Zur Darstellung des Cotarnins trägt man Braunstein in eine siedende, wässerige Schwefelsäure enthaltende Lösung von Narcotin ein, lässt erkalten, filtrirt die ausgeschiedene Opiansäure ab, neutralisirt im Filtrate die Säure mit Ammoniak, setzt etwas Soda hinzu und fällt mit Natronlauge das Cotarnin aus, welches aus Benzol umkrystallisirt wird [2]). Bequemer ist jedoch die Anwendung verdünnter Salpetersäure als Oxydationsmittel. Aus der filtrirten sauren Lösung wird das Cotarnin durch Kalilauge gefällt [3]).

[1]) Ann. Chem. Pharm. 272, 232 (1892). — [2]) Beckett u. Wright, Journ. Chem. Soc. 28, 575 (1875). — [3]) Anderson, Ann. Chem. Pharm. 86, 187 (1852); Roser, ibid. 249, 157 (1888).

Es krystallisirt in farblosen Nadeln und schmilzt bei 132 bis 133° (Roser). In kaltem Wasser ist das Cotarnin nur wenig löslich, von Alkohol und Aether wird es dagegen leicht aufgenommen. In Bezug auf das chemische Verhalten des Cotarnins ist zu bemerken, dass es sich einerseits als secundäre Base, andererseits als Aldehyd verhält. Mit Methyljodid liefert es Cotarnmethinmethyljodid, $CHO.C_8H_6O_3.CH_2.CH_2.N(CH_3)_3J$ [1]). Hydroxylamin führt das Cotarnin in Cotarninoxim über [2]). Beim Erhitzen mit Salzsäure wird das Methyl der Methoxylgruppe abgespalten, unter Bildung von Cotarnaminsäure [3]). Bei der Oxydation mit Salpetersäure entsteht als Hauptproduct Apophyllensäure, das Betaïn der am Stickstoff methylirten Cinchomeronsäure [4]):



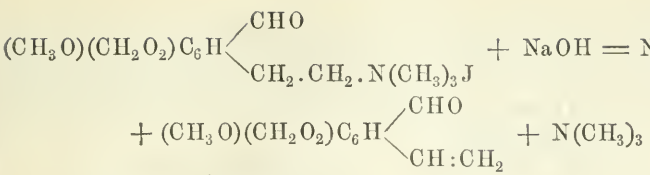
Von Zink und Salzsäure wird Cotarnin zu Hydrocotarnin, $C_{12}H_{15}NO_3$ (s. unten), reducirt [5]).

Die Salze des Cotarnins, welche sich unter Austritt von Wasser bilden (s. oben), krystallisiren meistens gut. Das Hydrochlorid besitzt die Zusammensetzung $C_{12}H_{13}NO_3$, $HCl + 2H_2O$ und bildet lange seideglänzende Krystalle [6]). Das Hydrojodid, $C_{12}H_{13}NO_3$, HJ, welches neben dem Cotarnmethinmethyljodid bei Einwirkung von Methyljodid auf Cotarnin in Form gelber Nadeln entsteht, ist wasserfrei [7]).

(175) Das Cotarnin tritt sehr leicht mit Methyljodid in Reaction und die Umsetzung ist von Wärmeentwickelung begleitet. Die zuerst entstandene methylirte Base vereinigt sich mit Methyljodid zu Cotarnmethinmethyljodid, $CHO.C_8H_6O_3.CH_2.CH_2.N(CH_3)_3J$, und der bei der ersten Phase freigemachte Jodwasserstoff giebt mit einem anderen Theil des Cotarnins dessen Hydrojodid. Das in Wasser schwer lösliche Jodalkylat scheidet sich in langen schwefelgelben Nadeln oder flachprismatischen Krystallen aus. Eine sehr bemerkenswerthe Spaltung erleidet dieser Körper bei Einwirkung von Natronlauge. Er zerfällt hierbei in Cotarnon (s. unten) und Trimethylamin [8]):

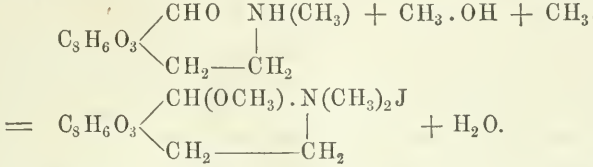
---

[1]) Roser, Ann. Chem. Pharm. 249, 157 (1888). — [2]) Ibid. 254, 337 (1889). — [3]) Mathiessen u. Foster, ibid., Suppl. 2, 379 (1863); Vongerichten, Ber. deutsch. chem. Ges. 14, I, 311 (1881). — [4]) Wöhler, Ann. Chem. Pharm. 50, 24 (1844); Vongerichten, ibid. 210, 85 (1881); Roser, ibid. 234, 118 (1886). — [5]) Beckett u. Wright, Journ. Chem. Soc. 28, 577 (1875). — [6]) Blyth, Ann. Chem. Pharm. 50, 41 (1844). — [7]) Roser, ibid. 249, 157 (1888). — [8]) Ibid. 249, 141 (1888).



Cotarnon

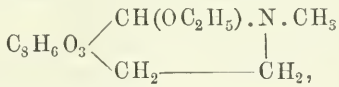
In alkoholischen Lösungen reagirt Cotarnin mit Methyljodid in ganz anderer Weise. Es entsteht bei Anwendung von Methylalkohol als Lösungsmittel gemäss folgender Gleichung ein Derivat des Hydrocotarnins:



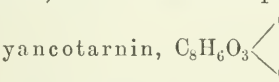
Dieses Methoxylhydrocotarninmethyljodid krystallisirt aus heissem Wasser, in welchem es löslich ist, in gelben Nadeln. Die entsprechende Base zerfällt beim Kochen ihrer Lösung, wobei unter anderen Producten Dimethylamin entsteht.

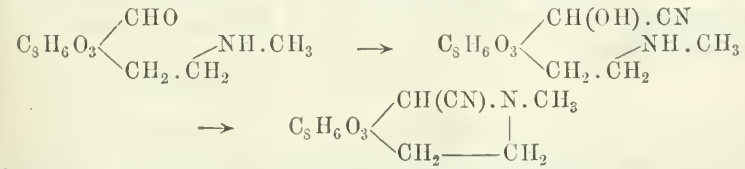
In äthylalkoholischer und isobutylalkoholischer Lösung bilden sich entsprechende Aethoxyl- und Isobutyloxylverbindungen [1]).

Bei der oben genannten Einwirkung von Alkyljodiden auf Cotarnin in alkoholischer Lösung entstehen wohl zunächst unter Alkoholaufnahme und Wasserabspaltung Alkyloxyhydrocotarnine, wie Aethoxyhydrocotarnin:



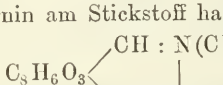
die indessen nicht isolirt werden konnten. Beim Bromcotarnin sind dagegen die Alkoholadditionsproducte leicht zu isoliren; dieselben regeneriren mit Säuren Bromcotarnin [2]). Analog constituirte Verbindungen lassen sich auch bei Einwirkung von Cyanwasserstoff (Schwefelwasserstoff) und Wasserstoffsuperoxyd fassen.

Cyancotarnin,  , erhält man durch Zusatz von Cyankalium zu einer wässerigen Cotarninlösung:

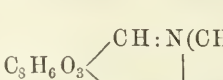


[1]) Roser, Ann. Chem. Pharm. 254, 360 (1889). — [2]) Roser, Privatmitth.

Nach der angeführten Formulirung reagirt die Blausäure mit der Aldehydgruppe. Man könnte sich aber den Vorgang auch so denken, dass Cyanwasserstoff auf das Cotarnin ähnlich wie Chlorwasserstoff einwirkt (s. S. 301) und in dem Falle müsste die Cyangruppe in Cyancotarnin am Stickstoff haften:



Cotarninchlorid



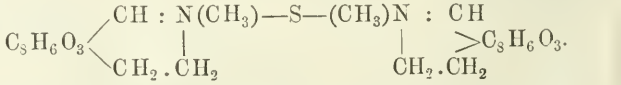
Cotarnincyanid

Während das Chlorid durch Alkali wieder in Cotarnin zurückverwandelt wird, ist der neue Körper dagegen beständig. Dieser Umstand spricht für die zuerst angeführte Formel des Cyancotarnins, welche auch durch das Verhalten des letzteren zu Methyljodid gestützt wird, das additionell leicht aufgenommen wird. Doch tritt bemerkenswerther Weise das Cyan leicht aus, wenn man die Substanz mit Salzsäure oder Essigsäure zusammenbringt oder Silbernitrit in der Kälte einwirken lässt. Freund, welcher das Cyancotarnin eingehend untersucht hat, nimmt hier einen eigenartigen Fall von Desmotropie an, welche unter Verschiebung der Cyangruppe vom Kohlenstoffatom zum Stickstoffatom, bezw. umgekehrt, stattfindet [1]).

Aus alkoholischer Lösung krystallisirt das Cyancotarnin in prachtvollen Säulen, die bei 95 bis 96° schmelzen. In Benzol, Aether und Ligroin löst sich die Verbindung leicht, in Wasser ist sie unlöslich. Wässeriges Kali wirkt bei gewöhnlicher Temperatur nicht ein, durch Kochen mit alkoholischem Kali scheiden sich aber reichliche Mengen von Cyankalium aus. Wässerige Säuren bewirken, wie schon erwähnt wurde, sofort Abspaltung von Cyanwasserstoff.

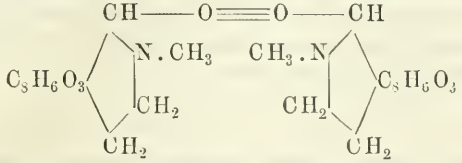
Mit Methyljodid verbindet sich das Cyancotarnin beim Erwärmen quantitativ zu einem prachtvoll krystallisirenden Jodmethylat, $C_{12}H_{14}NO_3(CN).CH_3J$ [2]).

Cotarninsulfid, $C_{24}H_{28}N_2O_6S$, entsteht, wenn man Schwefelwasserstoff in eine kalt gesättigte Lösung von Cotarnin leitet. Die Substanz schmilzt bei 146 bis 148°, ist in Wasser unlöslich, in Aether kaum, in Alkohol und Benzol schwer löslich. Mit verdünnten Säuren übergossen, entwickelt sie Schwefelwasserstoff und die Lösung enthält dann Cotarninsalze. Von Alkali wird das Sulfid nicht zersetzt. Wird es mit Jodmethyl erwärmt, so tritt ein starker mercaptanartiger Geruch auf, und es scheidet sich Cotarninjodid aus. Dieses Verhalten führt zur Annahme, dass der Schwefel nicht am Kohlenstoff, sondern am Stickstoff haftet:



[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 33, I, 380 (1900). — [2]) Hantzsch u. Kalb, ibid. 32, III, 3131 (1899); Freund, ibid. 33, I, 386 (1900).

Das Cotarninsuperoxyd, $C_{24}H_{28}N_2O_8$, welches entsteht, wenn eine methylalkoholische Lösung von Cotarnin mit dreiprocentigem Wasserstoffsuperoxydlösung versetzt wird, dürfte dagegen die folgende Constitution besitzen:



Die ausgeschiedenen Krystalle schmelzen bei ungefähr 140° unter lebhaftem Schäumen. In Wasser ist das Superoxyd unlöslich, in Aether und Methylalkohol schwer, in Alkohol und Benzol leicht löslich. Aus Jodkaliumlösung scheidet es freies Jod ab. Säuren bewirken eine Spaltung in Cotarnin und Wasserstoffsuperoxyd, bei Zusatz von Alkali wird aber nicht Cotarnin, sondern die ursprüngliche Substanz ausgeschieden, indem das Wasserstoffsuperoxyd wieder in Reaction tritt. Sie lässt sich in der That auch gewinnen, wenn man Cotarninchlorid mit Wasserstoffsuperoxyd und Alkali behandelt. Mit Methyljodid verbindet sich das Superoxyd zu einem Jodmethylat und beim Kochen mit Essigsäureanhydrid entsteht Acetylhydrocotarninessigsäure (siehe unten) [1]).

Benzoylchlorid und Natronlauge reagiren mit Cotarnin unter Bildung von Benzoylcotarnin, $C_8H_6O_3(CHO).CH_2.CH_2.N(CH_3).C_7H_5O$, welches in langen Nadeln krystallisirt und bei 122 bis 123° schmilzt.

Als Aldehyd reagirt das Cotarnin in normaler Weise mit Hydroxylamin, wenn die Verbindungen in alkoholischer Lösung erwärmt werden. Das freie Cotarninoxim, $C_8H_6O_3(CH:N.OH).C_2H_4.NH.CH_3$, schmilzt bei 165 bis 168°. Auch das Benzoylcotarnin reagirt in ähnlicher Weise mit Hydroxylamin [2]).

Wird Cotarnin mit Essigsäureanhydrid am Rückflusskühler gekocht, so bildet sich quantitativ eine Verbindung $C_{16}H_{19}NO_6$, die in gelblichen Nadeln krystallisirt und als Acetylcotarninessigsäure, $CO_2H.CH:CH.C_8H_6O_3.CH_2.CH_2.N(CH_3).C_2H_3O$, anzusehen ist. Sie ist unlöslich in kaltem Wasser, löslich in Alkohol, schmilzt bei 201° und ist eine ausgesprochene Säure. Beim Erhitzen mit Salzsäure wird sie unter Essigsäureabspaltung zersetzt:

$$C_{16}H_{19}NO_6 + HCl + H_2O = C_{14}H_{17}NO_5, HCl + C_2H_4O_2.$$

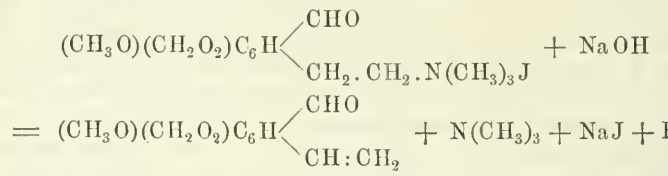
Durch Reduction mit Natriumamalgam wird sie in Acetylhydrocotarninessigsäure, $CO_2H.CH_2.CH_2.C_8H_6O_3.CH_2.CH_2.N(CH_3).C_2H_3O$, übergeführt [3]).

---

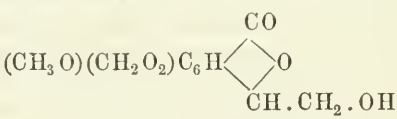
[1]) Freund, Ber. deutsch. chem. Ges. 33, I, 380 (1900). — [2]) Roser, Ann. Chem. Pharm. 254, 335 (1889). — [3]) Bowman, Ber. deutsch. chem. Ges. 20, II, 2431 (1887); Gasser, Dissert. Marburg 1893.

Cotarnaminsäure, $C_{11}H_{13}NO_4$, wird die Verbindung genannt, welche unter Abspaltung einer Methylgruppe (?) aus Cotarnin beim Erhitzen desselben mit Salzsäure entsteht. Ihr salzsaures Salz krystallisirt in seideartigen Nadeln, die freie Verbindung selbst ist sehr unbeständig und oxydirt sich rasch an der Luft. Als eine freie Hydroxylgruppe enthaltend, löst sich die Cotarnaminsäure leicht in Kalilauge. Bei der Oxydation liefert sie Apophyllensäure [1]).

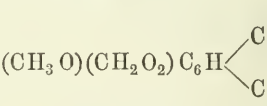
(176) Cotarnon, $C_{11}H_{10}O_4$. Wie schon erwähnt wurde (S. 300), lässt sich das Cotarnin, vom Cotarnmethinmethyljodid ausgehend, successive abbauen (Roser). Das Jodid spaltet sich bei Einwirkung von Natronlauge in Cotarnon und Trimethylamin:



Aus Alkohol krystallisirt das Cotarnon in rautenförmigen Blättchen vom Schmelzpunkt 78°. In kaltem Wasser ist es nicht, in warmem nur wenig löslich. Das Cotarnon ist eine indifferente ungesättigte Verbindung. Mit Hydroxylamin setzt es sich zu dem Cotarnonoxim, $C_8H_6O_3(CH:CH_2).CH:NH.OH$, um. Bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat entstehen Cotarnlacton und Cotarnsäure [2]):



Cotarnlacton



Cotarnsäure

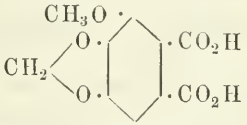
Bei der Darstellung des Cotarnons entsteht immer in geringer Menge ein in Wasser unlöslicher Körper, der ein Polymerisationsproduct des Cotarnons, $(C_{11}H_{10}O_4)_x$, zu sein scheint [3]).

Das Cotarnlacton, $C_{11}H_{10}O_6$, entsteht, wenn das Cotarnon mit der berechneten Menge Kaliumpermanganat in neutraler wässeriger Lösung oxydirt wird. Es scheidet sich beim Eindampfen der schwach sauer gemachten Lösung in glänzenden Krystallen ab und schmilzt bei 154°. In freien Alkalien löst es sich unter Bildung der Salze der Cotarnlactonsäure, $C_8H_6O_3\begin{cases}CO_2H\\CH(OH).CH_2.OH\end{cases}$, die, aus den Salzen frei-

[1]) Mathiessen u. Foster, Ann. Chem. Pharm., Suppl. **2**, 379 (1863); Vongerichten, Ber. deutsch. chem. Ges. **14**, I, 310 (1881). — [2]) Roser, Ann. Chem. Pharm. **249**, 163 (1888); **254**, 341 (1889). — [3]) Gasser, Dissert. Marburg 1893.

gemacht, sich als ein Oel abscheidet, welches beim Erwärmen die Krystalle des Lactons liefert.

Die Cotarnsäure, $C_{10}H_8O_7$, kann direct aus Cotarnon oder zweckmässiger aus Cotarnlacton durch Permanganatoxydation in alkalischer Lösung erhalten werden. Die in Wasser schwer lösliche Säure schmilzt bei 178° unter Bildung eines Anhydrids. Durch Erhitzen mit Salzsäure geht sie unter Kohlensäureabspaltung in Methylmethylengallussäure über. Die Cotarnsäure ist eine Methylmethylengallocarbonsäure [1]):



Cotarnonitril, $C_8H_6O_3(CN).CH:CH_2$. Wird Cotarnmethinmethylchlorid (S. 306) mit salzsaurem Hydroxylamin erwärmt, so entsteht eine, aus dem unter diesen Bedingungen nicht beständigen Oxim durch Wasserabspaltung gebildete Verbindung, die als das Nitril des Cotarnmethinmethylchlorids, $C_8H_6O_3(CN).CH_2.CH_2.N(CH_3)_3Cl$, angesehen werden kann und welche mit Natronlauge erwärmt in Trimethylamin und Cotarnonitril zerfällt:

$$C_8H_6O_3\begin{cases}CN\\CH_2.CH_2.N(CH_3)_3Cl\end{cases} + NaOH = C_8H_6O_3\begin{cases}CN\\CH:CH_2\end{cases} + N(CH_3)_3 + NaCl + H_2O.$$

Es ist ein in Wasser nicht löslicher, aus heissem Alkohol krystallisirender Körper, dessen Schmelzpunkt bei 160° liegt. Das Nitril verbindet sich direct mit zwei Atomen Brom [2]).

Essigsäureanhydrid wirkt auf Cotarnmethinmethylchlorid in der Art ein, dass Trimethylamin und Cotarnonessigsäure, $C_8H_6O_3\begin{cases}CH:CH.CO_2H\\CH:CH_2\end{cases}$, entstehen. Die Säure ist aus dem primär gebildeten Cotarnon durch Condensation mit Essigsäure entstanden (vgl. S. 309). Sie stellt eine krystallinische Masse dar, die in Alkohol leicht, in Wasser schwer löslich ist [3]).

(177) Bromcotarnin, $C_{12}H_{14}BrNO_4$. Giesst man eine verdünnte salzsaure Lösung von Cotarnin in überschüssiges Bromwasser, so scheidet sich sofort bromwasserstoffsaures Bromcotarninsuperbromid, $C_8H_5BrO_3\begin{cases}CH:N(CH_3)Br.Br_2\\|\\CH_2.CH_2\end{cases}$, als gelber Niederschlag aus.

---

[1]) Roser, Ann. Chem. Pharm. 249, 163 (1888); 254, 341 (1889). — [2]) Ibid. 254, 338 (1889). — [3]) Gasser, Dissert. Marburg 1893.

Derselbe wird unter Einleiten von Schwefelwasserstoff mit Wasser gekocht und nach Erkalten mit Natronlauge versetzt, wobei Bromcotarnin ausfällt. Dieses bildet feine Nadeln, welche bei 135° unter Zersetzung schmelzen. Beim Erhitzen des bromwasserstoffsauren Salzes oder des Superbromids auf 190 bis 200° entsteht Bromtarconin (siehe unten [1]).

Das chemische Verhalten ist dem des Cotarnins entsprechend. Wird es mit Methyljodid erwärmt, so erhält man ein Gemisch aus Bromcotarnmethinmethyljodid, $C_8H_5BrO_3\begin{cases}CHO\\CH_2.CH_2.N(CH_3)_3J\end{cases}$, und Bromcotarninhydrojodid, welches erstere aus heisser wässeriger Lösung in gelb gefärbten Kryställchen sich ausscheidet. Durch Digeriren mit Silberchlorid geht es in das entsprechende Chlorid über. Dieses spaltet sich bei Einwirkung von Natronlauge in Trimethylamin und Bromcotarnon, indem das zuerst entstandene Ammoniumhydrat nach folgender Gleichung zerfällt:

$$C_8H_5BrO_3\begin{cases}CHO\\CH_2.CH_2.N(CH_3)_3OH\end{cases} = C_8H_5BrO_3\begin{cases}CHO\\CH:CH_2\end{cases} + N(CH_3)_3 + H_2O.$$

Bromcotarnon

Durch Bromiren des Cotarnmethinmethylchlorids erhält man ein Bromcotarnmethinmethylbromid, $C_8H_5BrO_3(CHO)CH_2.CH_2.N(CH_3)_2Br$, welches mit dem aus Bromcotarnin gewonnenen identisch ist und durch Alkali in Trimethylamin und Bromcotarnon gespalten wird. Wirkt Brom im Ueberschuss auf eine wässerige Lösung des Cotarnmethinmethylchlorids ein, so findet eine andere Umsetzung statt. Unter Oxydation und Abspaltung der Aldehydgruppe bildet sich Dibromcotarnäthyltrimethylammoniumbromid, $C_8H_5Br_2O_3.CH_2.CH_2.N(CH_3)_3Br$, welches mit Natriumhydroxyd leicht in Trimethylamin und Dibromcotarnvinyl, $C_8H_5Br_2O_3.CH:CH_2$, zerfällt. Diese Verbindung, die in Aether und Alkohol leicht löslich ist, krystallisirt in Nädelchen vom Schmelzpunkt 83,5°. Es verbindet sich mit 2 At. Brom und giebt bei der Oxydation eine Säure, wahrscheinlich Dibromcotarnglycolsäure, $C_8H_5Br_2O_3.CH(OH).CO_2H$.

Bromcotarnon, $C_8H_5BrO_3\begin{cases}CHO\\CH:CH_2\end{cases}$, dessen Bildung aus Bromcotarnmethinmethylchlorid oben erwähnt wurde, ist in kaltem Wasser unlöslich, in heissem schwer löslich und krystallisirt aus Alkohol

[1]) Wright, Journ. chem. soc. 32, 351 (1877); Vongerichten, Ber. deutsch. chem. Ges. 14, 311 (1881).

in Nadeln, die bei 107° schmelzen. Es reagirt mit Hydroxylamin und Phenylhydrazin.

Das Bromcotarnonoxim, $C_8H_5BrO_3\begin{cases}CH:N.OH\\CH:CH_2\end{cases}$, tritt in zwei Formen auf. Die durch Umsetzung in alkoholischer Lösung erhaltene α-Verbindung (Schmelzp. 125 bis 126°) wird durch längere Berührung mit überschüssiger Natronlauge oder durch Kochen mit Sodalösung in das β-Oxim verwandelt, welches rein bei 202° schmilzt. Beide lassen sich acetyliren. Aus der Acetylverbindung des α-Oxims entsteht beim Erhitzen, sowie beim Kochen mit Sodalösung eine bei 173° schmelzende Base, die sich als Methoxymethylendioxybromisochinolin erwiesen hat:

$$(CH_3O)(CH_2O_2)C_6Br\begin{cases}CH:N.O.CO.CH_3\\CH:CH_2\end{cases}$$

$$= (CH_3O)(CH_2O_2)C_6Br\begin{cases}CH:N\\|\\CH:CH\end{cases} + HO.CO.CH_3.$$

Diese Base ist mit dem Methylbromtarconin (alias Bromtarconin) isomer und beide geben mit Methyljodid dasselbe Methylbromtarconinmethyljodid (siehe unten).

Bromcotarnonitril, $C_8H_5BrO_3(CN).CH:CH_2$. Erwärmt man Bromcotarnmethinmethylchlorid in wässeriger Lösung mit Hydroxylaminhydrochlorid, so entsteht ein Oxim dieser Verbindung, welches mit Salzsäure gekocht zum Theil nach folgender Gleichung zerfällt:

$$C_8H_5BrO_3\begin{cases}CH:N.OH\\CH_2.CH_2.N(CH_3)_3Cl\end{cases} = C_8H_5BrO_3\begin{cases}CN\\CH:CH_2\end{cases}$$

Bromcotarnonitril

$$+ N(CH_3)_3, HCl + H_2O.$$

Ein anderer Theil des Oxims geht in das Ammoniumchloridnitril, $C_8H_5BrO_3\begin{cases}CN\\CH_2.CH_2.N(CH_3)_3Cl\end{cases}$, über, welches mit Natronlauge leicht in Trimethylamin und Bromcotarnonitril gespalten wird. Dieser Körper krystallisirt aus Alkohol in langen Nadeln, die in Wasser schwer löslich sind [1]).

Tarconinverbindungen.

(178) Als Tarconinverbindungen wird eine Reihe eigenthümlicher gefärbter Körper bezeichnet, die als Umwandlungsproducte der Co-

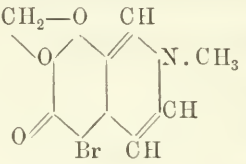
[1]) Heimann, Dissert. Marburg 1892.

tarninverbindungen entstehen. Sie wurden zuerst von Wright und Jörgensen erhalten und später von Vongerichten und Roser näher untersucht. In Bezug auf ihre Constitution herrscht noch keine völlige Klarheit. Die Bildung des Bromcotarnins beim Erhitzen des Bromcotarninsuperbromids erfolgt nach folgender Gleichung:

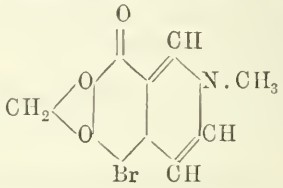
$$C_{12}H_{13}BrNO_3Br.Br_2 = C_{11}H_8NO_3Br + CH_3Br + 2HBr$$

Es tritt offenbar ein an Stickstoff gebundenes Bromatom mit der Methylgruppe des Methoxyls aus. Das ungefärbte Bromcotarnin geht hierbei in das gefärbte Bromtarconin über, weshalb Roser für das Bromtarconin eine chinoide Constitution annahm [1]):

I.

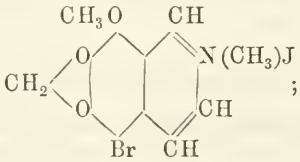


II.



Er hat zuerst die Formel I. bevorzugt, weil nach dieser das Sauerstoffatom und das Kohlenstoffatom, welche in „chinoide Beziehung" zu einander treten, die für Chinonbildung günstige Parastellung einnehmen. Später hat er aber gefunden, dass in der Methylbromtarconinsäure ein Sauerstoffatom, das dem Dioxymethylen entstammt, in dieselbe Beziehung zu dem der Aldehydgruppe des Cotarnins angehörigen Kohlenstoffatom tritt, und dass es also mindestens zwei Stellungen im Benzolring giebt, die jene „Beziehung", d. h. hier die Tarconinbildung, zulassen. Unter solchen Umständen muss auch die Formel II. in Betracht kommen und erscheint in der That als die wahrscheinlichere [2]). Dem entsprechend war auch die von Roser zuerst aufgestellte Formel für Cotarnin zu verändern (s. S. 301).

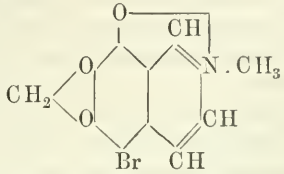
Die Auffassung des Bromtarconins als chinoide Verbindung musste aber erschüttert werden, als Roser und Heimann fanden, dass das Additionsproduct von Bromtarconin und Methyljodid identisch ist mit derjenigen Verbindung, die man aus Methoxymethylendioxybromisochinolin (S. 313) mit Methyljodid erhält [3]). Roser hatte für das Additionsproduct von Methyljodid und Bromtarconin schon folgende Formel in Betracht gezogen [4]):



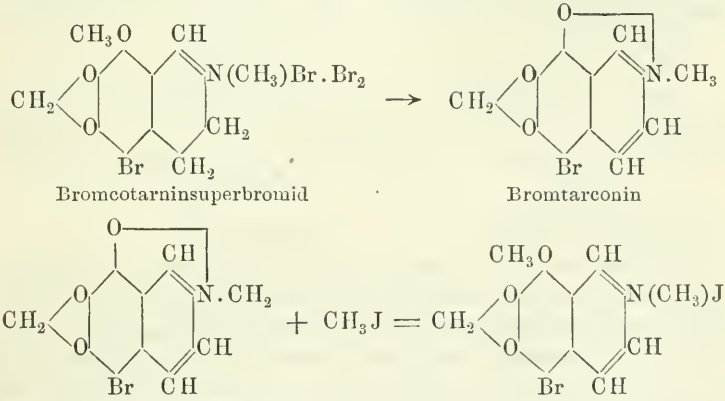
;

[1]) Ann. Chem. Pharm. **254**, 355 (1889). — [2]) Roser, Privatmittheil. — [3]) Heimann, Diss. Marburg 1892. — [4]) Ann. Chem. Pharm. **254**, 359 (1889).

dieselbe ist durch dessen andere Entstehungsweise erwiesen. Nach dem Verhalten erscheint das Bromtarconin als inneres Ammoniumsalz, als Analogon der von Claus dargestellten Anhydride von Oxyisochinolinalkylhydroxyden, denen es auch äusserlich sehr ähnlich ist. Für das Bromtarconin ergiebt sich hiernach die Formel:



welche sowohl die Bildung des Bromtarconins aus Bromcotarninsuperbromid als auch dessen Umwandlung in Brommethoxymethylendioxyisochinolinjodmethylat leicht verständlich macht[1]):



Bromcotarninsuperbromid — Bromtarconin

Da auch solche Tarconinverbindungen bekannt sind, die Aethyl statt Methyl am Stickstoff enthalten, wird das oben genannte Bromtarconin richtiger Methylbromtarconin genannt, wobei man sich unter Tarconin die nicht bekannte secundäre Base, $(CH_2O_2)C_6H{:}C_3H_3NH$ (O), vorstellt.

(179) Tarconin, $C_{11}H_9NO_3$, oder richtiger Methyltarconin, erhielt Wright durch Erhitzen von Bromcotarninhydrobromid auf 190 bis 200[2]):

$$C_{12}H_{13}BrNO_3Br = C_{11}H_9NO_3 . HBr + CH_3Br.$$

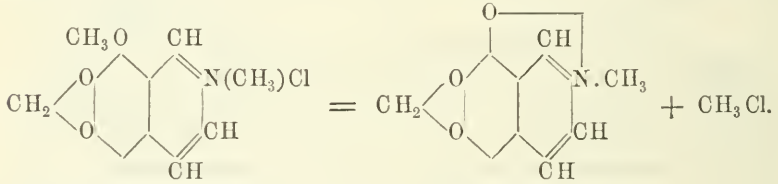
Anscheinend dieselbe Verbindung wird, wie Roser fand, als salzsaures Salz gebildet, wenn „Tarconinmethylchlorid“ (siehe unten) mit concentrirter Salzsäure auf 140 bis 150° erhitzt wird[3]).

[1]) Roser, Privatmittheilung. — [2]) Journ. chem. soc. **32**, 535 (1877). — [3]) Ann. Chem. Pharm. **245**, 321 (1888).

Wird eine alkoholische, etwas Salzsäure enthaltende Lösung von Narcotin mit Jod gekocht, so bildet sich unter Spaltung des Alkaloids Opiansäure und ein Superjodid $C_{12}H_{12}NO_3J.J_2$:

$$C_{22}H_{23}NO_7 + 6J + H_2O = C_{10}H_{10}O_5 + 3HJ + C_{12}H_{12}NO_3J.J_2.$$

Zugleich entsteht unter Substitution eines Wasserstoffatoms durch Jod ein Superjodid von der Zusammensetzung $C_{12}H_{11}JNO_3J.J_2$. Werden diese Superjodide mit Wasser übergossen und mit Schwefelwasserstoff in der Wärme behandelt, so gehen sie in „Tarconinmethyljodid", $C_{12}H_{12}NO_3J$, und „Jodtarconinmethyljodid", $C_{12}H_{11}JNO_3J$, über, von denen das letztere in Wasser sehr schwer löslich ist und durch Krystallisation von dem ersteren getrennt werden kann [1]). Durch Chlorsilber lässt sich das „Tarconinmethyljodid" in das entsprechende Chlorid überführen, welches mit Salzsäure erhitzt in Methylchlorid und Tarconin (Methyltarconin) zersetzt wird [2]). Die Reaction ist wohl in folgender Weise zu formuliren:



„Tarconinmethylchlorid" Methyltarconin

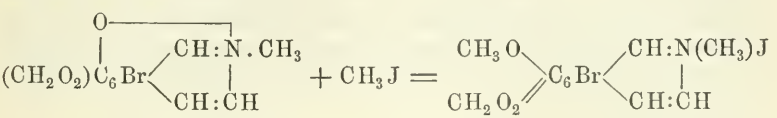
Methyltarconin und „Tarconinmethylchlorid" würden demnach in derselben Beziehung zu einander stehen, wie Methylbromtarconin und Methyloxymethylendioxybromisochinolinmethylchlorid (s. oben).

Diese „Tarconinhalogenalkylate" setzen sich mit Silberoxyd zu einer stark alkalischen Ammoniumbase (Tarconiumhydrat) um (Jörgensen), welche beim Kochen mit Barytwasser in die Methyltarconinsäure (siehe unten) übergeht (Roser).

Methylbromtarconin (Bromtarconin), $C_{11}H_8BrNO_3$. Die Bildung dieser Verbindung durch Erhitzen von bromwasserstoffsaurem Bromcotarnindibromid auf 160° wurde schon oben (S. 314 und 315) erwähnt. Die Schmelze wird mit Wasser ausgekocht und das aus der erkalteten Lösung ausgeschiedene Hydrobromid mit Soda zersetzt. Es scheidet sich das freie Methylbromtarconin in langen, orangerothen Nadeln aus, die in Salzsäure gelöst und wieder ausgefällt hellgelb werden. Die Krystalle enthalten 2 Mol. H_2O und verlieren bei 100° das Krystallwasser, wobei die Verbindung eine carmoisinrothe Farbe annimmt. Sie schmilzt bei 235 bis 238°, löst sich in kochendem Wasser, nicht in Aether. Das Methylbromtarconin giebt mit Säuren

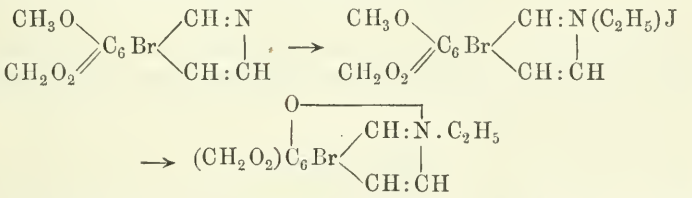
[1]) Jörgensen, Journ. prakt. Chem. [2] **2**, 446 (1870); Roser, Ann. Chem. Pharm. **245**, 316 (1888). — [2]) Roser, ibid. **245**, 321 (1888).

Salze, ist aber eine schwache Base [1]). Mit Alkyljodiden verbindet es sich beim Erwärmen [2]), wobei aber nicht Halogenalkylate der Tarconinverbindung, sondern solche des Methoxymethylendioxyisochinolins entstehen [3]) (vergl. S. 314):



Durch Oxydation des Methylbromtarconins mit Chromsäure entsteht Apophyllensäure und bei Einwirkung von Brom und Wasser bilden sich successive Cuprin (siehe unten), Bromapophyllensäure und Bromapophyllin [4]).

Das Methoxymethylendioxyisochinolin verbindet sich mit Aethyljodid zu einem Jodäthylat, welches schon beim Erhitzen auf dem Wasserbade unter Abspaltung von Methyljodid in Aethylbromtarconin, $(CH_2O_2)C_6Br:C_3H_3N.C_2H_5$, übergeht:



Das Aethylbromtarconin krystallisirt aus heissem Wasser in langen orangerothen Nadeln, die 2 Mol. Wasser enthalten und bei 187° schmelzen. Im wasserfreien Zustande ist es dunkelroth [5]).

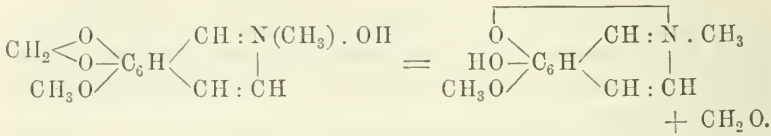
Methyljodtarconin (Jodtarconin), $C_{11}H_8JNO_3$, ist in ähnlicher Weise wie das Methyltarconin aus Jodtarconinmethyljodid (siehe S. 315) durch Ueberführung in Chlorid und dessen Erhitzen mit Salzsäure erhalten worden. Es krystallisirt aus Wasser mit 1 Mol. Krystallwasser in gelbrothen Nadeln [6]).

(180) Wie Vongerichten zuerst fand, spalten die Ammoniumbasen, welche aus den bisher als Tarconinhalogenalkylate (siehe S. 316) aufgefassten Verbindungen erhalten werden, beim Kochen mit Wasser oder noch leichter mit Baryumhydroxyd Formaldehyd ab und gehen in

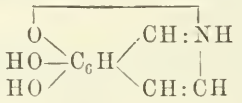
---

[1]) Wright, Journ. chem. soc. 32, 535 (1887); Vongerichten, Ber. deutsch. chem. Ges. 14, I, 311 (1881); Ann. Chem. Pharm. 210, 84 (1881). — [2]) Vongerichten, Ann. Chem. Pharm. 212, 171 (1882). — [3]) Heimann, Dissert. Marburg 1892. — [4]) Vongerichten, Ann. Chem. Pharm. 210, 85 (1881). — [5]) Heimann, Dissert. Marburg 1892. — [6]) Roser, Ann. Chem. Pharm. 245, 319 (1888).

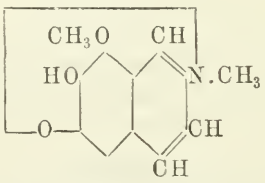
sogen. Tarconinsäuren über[1]). Nach Roser findet hier eine Verseifung des Methylenäthers statt und zugleich bildet sich unter Wasserabspaltung ein inneres Ammoniumsalz, in welchem das Kohlenstoffatom des Benzolkerns, welches durch Sauerstoff mit dem Stickstoff verbunden ist, eine andere Stellung einnimmt als in den bisher angeführten Tarconinverbindungen. Der Uebergang des „Tarconinmethylhydroxyds" in Methyltarconinsäure wäre demnach durch folgende Formel auszudrücken:



Die Tarconinsäuren sind also Phenole und können als partiell alkylirte Derivate des hypothetischen Tarconols:



aufgefasst werden. Wahrscheinlich nimmt das anhydrisch gebundene Sauerstoffatom die Parastellung zum α-Kohlenstoffatom des Isochinolinkerns ein und die Constitution der sogen. Methyltarconinsäure wäre also durch die Formel



Dimethyltarconol

auszudrücken[2]).

Die Tarconinsäuren sind gelb gefärbt, lösen sich in Alkalien, bilden aber auch mit Säuren Salze.

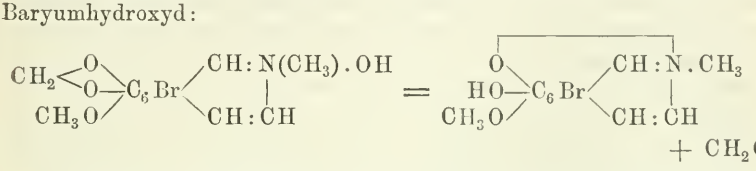
Methyltarconinsäure, $C_{11}H_{11}NO_3 + 2H_2O$, Dimethyltarconol, entsteht durch Kochen von „Tarconinmethylhydroxyd" mit Baryumhydrat (siehe oben). Sie krystallisirt in gelben, flachen Nadeln, wird wasserfrei bei 100° und schmilzt bei 244°. In Wasser und Alkohol ist die Säure löslich. Das Hydrochlorid, $C_{11}H_{11}NO_3 . HCl + H_2O$, krystallisirt in weissen Prismen[3]).

Die durch Kochen des „Tarconinmethylhydroxyds" mit Wasser (ohne Zusatz von Baryumhydroxyd) erhaltene Säure besitzt dieselbe

[1]) Roser, Ann. Chem. Pharm. 212, 174 (1882). — [2]) Gasser, Dissert. Marburg 1893; Roser, Privatmittheilung. — [3]) Roser, Ann. Chem. Pharm. 254, 367 (1889).

Zusammensetzung wie die vorgenannte, ist aber in Wasser und Alkohol so gut wie unlöslich. Roser nennt sie Pseudomethyltarconinsäure[1]).

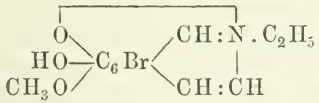
Methylbromtarconinsäure, $C_{11}H_{10}BrNO_3 + 2H_2O$, Dimethylbromtarconol, die zuerst dargestellte Tarconinsäure, erhielt Vongerichten aus „Bromtarconinmethylhydroxyd" beim Kochen mit Baryumhydroxyd:



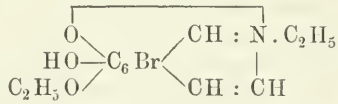
Das pulverig ausgeschiedene Baryumsalz wird mit Schwefelsäure zerlegt. Die Säure krystallisirt aus Wasser in kurzen, gelben Prismen, die bei 223° schmelzen. Die in kaltem Wasser unlösliche Verbindung löst sich in heissem Wasser und Alkohol. Sie reagirt neutral, verbindet sich aber mit Säuren und Basen[2]). Mit Essigsäureanhydrid gekocht, geht die Methyltarconinsäure in das Acetat einer Monoacetylverbindung, $C_{11}H_9BrNO_3(C_2H_3O).C_2H_4O_2$, über, woraus sich die Gegenwart einer Hydroxylgruppe ergiebt[3]). Mit Salzsäure erhitzt, liefert die Säure unter Abspaltung von Methyl und Brom Tarconsäure (s. unten).

Aethylbromtarconinsäure, $C_{12}H_{12}BrNO_3 + 2H_2O$, Aethyl-n-methyltarconol, entsteht beim Kochen von „Bromtarconinäthyloxydhydrat" mit Baryumhydroxyd oder nur mit Wasser. Die in feinen gelben Nadeln krystallisirende Verbindung schmilzt bei 223 bis 225° und ist in kaltem Wasser schwer, in heissem leichter löslich. Auch sie liefert Tarconsäure beim Erhitzen mit Salzsäure[4]).

In ähnlicher Weise wie die vorgenannten Säuren sind noch zwei andere Tarconolverbindungen, Methyl-n-äthylbromtarconol und Diäthylbromtarconol:



Methyl-n-äthylbromtarconol



Diäthylbromtarconol

dargestellt worden[5]).

Die Tarconsäure, $C_{10}H_7NO_3$, erhielt Vongerichten als salzsaures Salz (Methylchlortarconol?) beim Erhitzen der Methyl- und

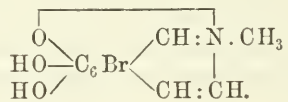
---

[1]) Roser, Ann. Chem. Pharm. **245**, 323 (1888); **254**; 367 (1889). — [2]) Ann. Chem. Pharm. **212**, 177 (1882); Roser, ibid. **245**, 326 (1888). — [3]) Gasser, Dissert. Marburg 1893. — [4]) Vongerichten, Ann. Chem. Pharm. **212**, 182 (1882). — [5]) Heimann, Dissert. Marburg 1892.

Aethyltarconinsäure mit Salzsäure auf 150 bis 160° und formulirt die Reaction wie folgt:

$$C_{11}H_{10}BrNO_3 + 2HCl = HBr + CH_3Cl + C_{10}H_7NO_3.HCl.$$

Das Salz krystallisirt in braungelben, glänzenden Prismen [1]). Gasser gewann unter denselben Umständen Methylchlortarconolhydrochlorid, $C_{10}H_8ClNO_3.HCl$, und bei Einwirkung vom Bromwasserstoff auf Methyltarconinsäure das Methylbromtarconolhydrobromid, aus dem Natriumacetat das freie Methylbromtarconol, $C_{10}H_8BrNO_3$, fällt. Dieses scheidet sich in grünlichgelben Nadeln aus, die sich bei 160° zersetzen. In kaltem Wasser unlöslich, geht es beim Kochen mit Wasser oder Alkohol in Lösung, wird aber hierbei zersetzt. Von Natronlauge wird es, wie auch das Methylchlortarconol, aufgenommen, wobei die Lösung nach einander roth, grün und blau wird. Nach längerem Stehen verschwindet die Färbung wieder. Essigsäureanhydrid liefert beim Kochen ein Diacetylderivat, $C_{10}H_6BrNO_3(C_2H_3O)_2$ [2]). Die Constitution des Methylbromtarconols kann durch folgende Formel ausgedrückt werden:



(181) Von Bromtarconin ausgehend, hat Vongerichten eine Reihe Verbindungen dargestellt, deren innere Zusammensetzung und Beziehungen zu den Tarconinderivaten noch nicht klargestellt worden sind.

Wird das Bromtarconin mit Wasser auf 130° erhitzt, so bilden sich die bromwasserstoffsauren Salze zweier bromfreier Basen, Tarnin, $C_{11}H_9NO_4$, und Cupronin, $C_{20}H_{18}N_2O_6$. Wird das Product mit Wasser übergossen, so löst sich das Tarninhydrobromid, während das Cuproninsalz ungelöst zurückbleibt. Durch Natriumcarbonat werden die Basen aus den betreffenden Salzen freigemacht. Das Tarnin krystallisirt aus kochendem Wasser in feinen, orangerothen Nadeln, die $1^1/_2$ Mol. Wasser enthalten. Mit Säuren bildet es schön krystallisirende Salze. Das Hydrochlorid ist lichtgelb. Wird das Tarnin mit Salzsäure auf 160° erhitzt, so entsteht unter Kohlenoxydentwickelung Nartinsäure (siehe unten). Das freie Cupronin bildet ein schwarzes Pulver, welches in Natronlauge mit tiefbrauner und in Salzsäure mit schön fuchsinrother Farbe löslich ist. Beim Erhitzen mit Salzsäure bleibt es unverändert.

Wird Bromcotarninhydrochlorid in wässeriger Lösung allmählich mit Bromwasser versetzt, so scheidet sich ein gelber Körper aus, der

---

[1]) Ann. Chem. Pharm. 212, 184 (1882). — [2]) Dissert. Marburg 1893.

sich indessen beim Erwärmen der Lösung löst. Beim Kochen nimmt die Lösung eine tiefbraune Farbe an, die beim fortgesetzten Kochen in Blau übergeht. Auf Zusatz von Natriumcarbonat scheidet sich eine aus feinen Nadeln bestehende kupferglänzende Masse aus, das Cuprin, $C_{11}H_7NO_3$ oder $C_{22}H_{14}N_2O_6$. Es ist eine schwache Base, die sich in Wasser mit grüner Farbe und in Säuren mit tiefblauer Farbe löst. Durch weitere Einwirkung von Bromwasser geht das Cuprin in Dibromapophyllensäure und Dibromapophyllin über, welches letztere das Endproduct bei der Einwirkung von Brom auf Bromtarconin ist.

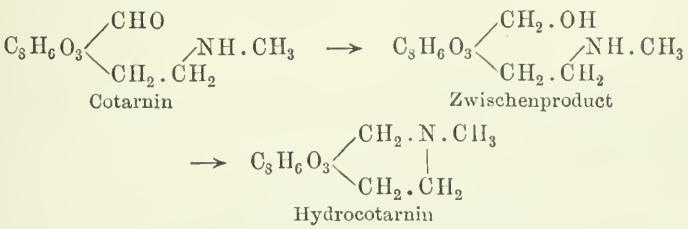
Nartinsäure (Nartin), $C_{10}H_9NO_3$ oder $C_{20}H_{16}N_2O_6$, entsteht als Hydrobromid bei der Einwirkung von Salzsäure bei 120 bis 130° auf Bromtarconin, indem Kohlenoxyd abgespalten wird:

$$C_{11}H_8BrNO_3 + H_2O = CO + C_{10}H_9NO_3.HBr.$$

Auch Tarnin liefert unter ähnlichen Bedingungen Nartinsäure. Die durch Natriumbicarbonat gefällte Verbindung bildet einen orangerothen Niederschlag, der sich an der Luft braun färbt. Die Nartinsäure giebt Salze, sowohl mit Basen als mit Säuren. Sie besitzt reducirende Eigenschaften [1]).

Hydrocotarnin, $C_{12}H_{15}NO_3$.

(182) Das Hydrocotarnin ist nicht nur als Spaltungsproduct des Narcotins bekannt (S. 299), sondern kommt, wie Hesse fand, als Alkaloidsalz im Opium vor [2]). Es lässt sich aus Cotarnin durch Einwirkung von Zink und Salzsäure in der Kälte [3]), sowie durch elektrolytische Reduction [4]) gewinnen. Die Beziehungen des Hydrocotarnins zum Cotarnin erhellen aus den Formeln:



Die Hydrirung ist also, gerade wie die Salzbildung beim Cotarnin (S. 305), von Wasserabspaltung und Ringschliessung begleitet [5]).

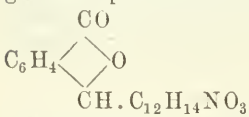
Die in Alkohol, Aether und Benzol leicht lösliche Base krystallisirt in monoklinen Prismen, die $^1/_2$ Mol. H_2O enthalten, und schmilzt bei

[1]) Vongerichten, Ann. Chem. Pharm. 210, 89 (1881); 212, 169, 187 (1883); Ber. deutsch. chem. Ges. 14, 1, 310 (1881). — [2]) Ann. Chem. Pharm. Supplementbd. 8, 326 (1871). — [3]) Beckett u. Wright, Journ. chem. soc. 28, 577 (1875). — [4]) Bandow und Wolffenstein, 31, II, 1577 (1898). — [5]) Roser, Ann. Chem. Pharm. 249, 171 (1888).

55°. Sie ist inactiv. Durch Oxydationsmittel wird sie wieder in Cotarnin verwandelt. Das Hydrocotarninhydrobromid, $C_{12}H_{15}NO_3$, $HBr + 1^1/_2 H_2O$, ist ziemlich schwer löslich und kann zur Reindarstellung der Base benutzt werden. Mit Aethyljodid verbindet sich Hydrocotarnin beim Erwärmen zu dem Jodalkylat, $C_{12}H_{15}NO_3 . C_2H_5J$, das mit Silberoxyd ein stark alkalisch reagirendes Hydrat liefert.

Bromhydrocotarnin, $C_{12}H_{14}BrNO_3$, entsteht sowohl beim Eintragen von Bromwasser in eine Lösung von Hydrocotarninhydrobromid, als auch aus Bromcotarnin beim Behandeln mit Zink und Salzsäure. Es schmilzt bei 76 bis 78° [1]).

Das Hydrocotarnin condensirt sich leicht mit aromatischen Aldehyden und Aldehydsäuren, wenn die Verbindungen mit Schwefelsäure in der Kälte behandelt oder mit concentrirter Salzsäure auf 60 bis 70° erwärmt werden. Liebermann erhielt in dieser Weise aus Hydrocotarnin und Opiansäure das Isonarcotin (s. S. 303). Eine diesem ganz entsprechende Verbindung ist das Hydrocotarninphtalid,



, welches aus Phtalaldehydsäure und Hydrocotarnin entsteht und bei 193° schmilzt. Es zeigt nicht beim Lösen in Schwefelsäure die carmoisinrothe Färbung, welche für das Isonarcotin so charakteristisch ist, sondern löst sich mit schwach gelber Farbe [2]).

Kersten hat unter Anwendung von Salzsäure als condensirendes Mittel eine grosse Anzahl Aldehydderivate des Hydrocotarnins dargestellt. Die Benzaldehydverbindung, $C_6H_5 . CH(C_{12}H_{14}NO_3)_2$, schmilzt bei 229 bis 230°, die Piperonalverbindung, $(CH_2O_2)C_6H_3 . CH(C_{12}H_{14}NO_3)_2$, bei 202° [3]). Die einfachen Aldehyde setzen sich also mit 2 Mol. Hydrocotarnin um, während die Aldehydsäuren als Oxylactone mit 1 Mol. der Base reagiren.

Von einer Schwefelsäure, die etwa 82 Proc. H_2SO_4 enthält, wird das Hydrocotarnin bei Zimmertemperatur zu Hydrodicotarnin, $C_{24}H_{28}N_2O_6$, oxydirt:

$$2\,C_{12}H_{15}NO_3 + O = C_{24}H_{28}N_2O_6 + H_2O.$$

Die reine, in hellgelben Nadeln krystallisirende Base schmilzt bei 211° [4]).

Gnoskopin, $C_{22}H_{23}NO_7$.

(183) Dieses mit dem Narcotin isomere Alkaloid wurde im Jahre 1878 von Smith im Opium aufgefunden und zwar ist es in den Mutter-

---

[1]) Beckett und Wright, Journ. chem. soc. 28, 577 (1875). — [2]) Ber. deutsch. chem. Ges. 29, I, 186 (1896). — [3]) Ibid. 31, II, 2098 (1898). — [4]) Bandow, ibid. 30, II, 1747 (1897).

laugen von der Reindarstellung des Opiums vorhanden[1]). Dass die Base in naher Beziehung zum Narcotin steht, ergiebt sich daraus, dass dieses beim Erhitzen mit Essigsäure auf 130° theilweise in Gnoskopin sich verwandelt. Aus kochendem Alkohol, in dem es weit schwieriger löslich als Narcotin ist, krystallisirt es in langen Nadeln, die bei 228° schmelzen. Mit Schwefelsäure und Salpetersäure geben Gnoskopin und Narcotin die gleichen Reactionen und bei der Oxydation verhalten sie sich gleich. Auch Gnoskopin liefert nämlich hierbei Opiansäure bezw. Hemipinsäure und Cotarnin. Gnoskopinhydrochlorid, $C_{22}H_{23}NO_7 . HCl + 3 H_2O$, krystallisirt in flachen, glasglänzenden Prismen[2]).

Oxynarcotin, $C_{22}H_{23}NO_8$.

(184) Dieses in geringer Menge im Opium vorkommende, von Beckett und Wright isolirte Alkaloid begleitet das Narceïn bei der Darstellung dieses Alkaloids. Zur Abscheidung des Oxynarcotins wird das Gemenge in verdünnter Schwefelsäure gelöst, mit Natronlauge gefällt und der Niederschlag mit Wasser ausgekocht, wobei das Oxynarcotin zurückbleibt. Es ist nämlich in siedendem Wasser ganz wenig löslich, während Narceïn davon verhältnissmässig leicht aufgenommen wird. Aus kochendem Alkohol lässt es sich umkrystallisiren und wird in Form sehr kleiner Krystalle erhalten. Durch Oxydation mit Eisenchlorid liefert das Oxynarcotin Hemipinsäure und Cotarnin und ist also dem Narcotin entsprechend zusammengesetzt. Das Oxynarcotinhydrochlorid besitzt die Zusammensetzung $C_{22}H_{23}NO_8 . HCl + 2 H_2O$[3]).

Narceïn, $C_{23}H_{27}NO_8 + 3 H_2O$.

(185) Das Narceïn (von *νάρκη*, Betäubung), welches im Opium in einer Menge von etwa 0,1 bis 0,2 Proc. vorkommt, wurde im Jahre 1832 von Pelletier entdeckt[4]). Die von ihm, sowie später von Couerbe[5]) angegebene empirische Zusammensetzung der Base erwies sich als unrichtig. Anderson gelangte auf Grund seiner Analysen der Base, ihres Hydrochlorids und Platindoppelsalzes zu der Formel $C_{23}H_{29}NO_9 + 2 H_2O$[6]), welche von den späteren Bearbeitern des Narceïns, wie Hesse[7]), Beckett und Wright[8]), Claus und Meixner[9]) bestätigt wurde. Wie aber Freund nachwies, enthält die krystallisirte Base

[1]) Pharm. Journ. Trans. [3] 9, 82 (1878). — [2]) T. u. H. Smith, ibid. 52, 794 (1893); Ber. deutsch. chem. Ges. 26, Ref. 593 (1893). — [3]) Journ. chem. soc. 29, 461 (1876). — [4]) Ann. Chem. Pharm. 5, 163 (1832). — [5]) Ibid. 17, 171 (1836). — [6]) Ibid. 86, 182 (1853). — [7]) Ibid. 129, 250 (1864). — [8]) Journ. chem. soc. 28, 699 (1875). — [9]) Journ. prakt. Chem. [2] 37, 1 (1888).

3 Mol. Wasser und die ihr zukommende Formel ist demnach $C_{23}H_{27}NO_8 + 3H_2O$ [1]).

Das Narceïn wird in schon angeführter Weise (S. 290) aus der von Morphin- und Codeïnhydrochlorid abgepressten Mutterlauge gewonnen, nachdem zuerst Narcotin, Thebaïn und ein Theil des Papaverins abgeschieden worden sind.

Das Alkaloid krystallisirt aus Wasser und Weingeist in Prismen oder feinen Nadeln, die bei 170° schmelzen. Das bei 100° vollkommen entwässerte Narceïn schmilzt schon bei 140 bis 145°. An der Luft zieht es schnell Wasser an und zeigt dann einen höheren Schmelzpunkt [2]). Von kaltem Wasser und Alkohol wird es nur wenig aufgenommen. 1 Thl. der Base löst sich bei 13° in 1,285 Thln. Wasser und in 945 Thln. Weingeist (80 Proc.) (Hesse), während heisses Wasser und auch kochender Alkohol gute Lösungsmittel für Narceïn sind. In Ammoniak und verdünnter Kalilauge ist es etwas löslich, weshalb es durch das erste Agens nicht ausgefällt werden kann (siehe Darstellung). Die Lösungen des Narceïns sind inactiv [3]). Das Alkaloid hat sich, entgegen den früheren Angaben über seine physiologische Wirkung, als toxisch durchaus unwirksam erwiesen [4]). Durch verdünnte Jodlösung wird das feste Narceïn blau gefärbt [5]). Mit Chlorwasser und Ammoniak giebt es eine blutrothe Färbung [6]).

Das Narceïn verhält sich als tertiäre Base, bildet aber auch bei Einwirkung starker Alkalien wohlcharakterisirte Salze und lässt sich mit Alkoholen esterificiren, was auf das Vorhandensein einer Carboxylgruppe hinweist. Durch Oxydation desselben bildet sich unter anderen Producten Hemipinsäure, weshalb schon früh verwandtschaftliche Beziehungen zwischen Narceïn und Narcotin angenommen wurden [7]). Das letztere kann in der That durch eine einfache Reaction in das erstere übergeführt werden. Wie schon erwähnt worden ist, fand Roser, dass Narcotinjodmethylat durch Erhitzen mit Alkali in eine Verbindung $C_{23}H_{27}NO_8$ übergeht:

$$C_{22}H_{23}NO_7 . CH_3J + KOH = KJ + C_{23}H_{27}NO_8,$$

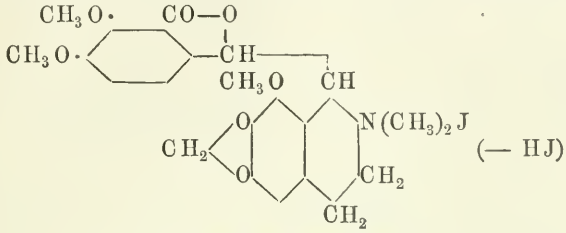
die er Pseudonarceïn nannte [8]), weil dem Narceïn die Formel $C_{23}H_{29}NO_9$ zugeschrieben worden war.

Freund und Frankforter erwiesen nun später, dass diese Base mit Narceïn identisch ist und dass die Bildung des letzteren ein mit der Entstehung des Methylhydrasteïns aus Hydrastinmethyljodid (siehe weiter unten) vollkommen analoger Vorgang ist.

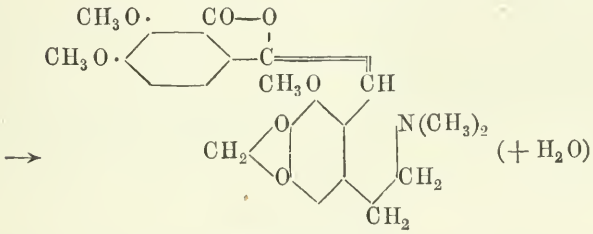
---

[1]) Ann. Chem. Pharm. 277, 20 (1893). — [2]) Freund u. Frankforter, ibid. 277, 31 (1893). — [3]) Hesse, ibid. 176, 198 (1875). — [4]) v. Schröder, Arch. exp. Path. u. Pharmak. 1883, S. 132. — [5]) Stein, Zeitschr. anal. Chem. 9, 390 (1873). — [6]) Vogel, Ber. deutsch. chem. Ges. 7, 906 (1874). — [7]) Beckett und Wright, Journ. chem. soc. 29, 471 (1876); Freund und Frankforter, Ann. Chem. Pharm. 277, 57 (1893). — [8]) Ibid. 247, 167 (1888).

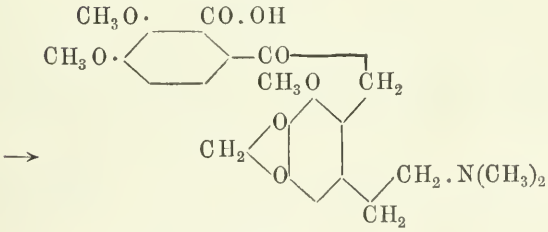
Unter Zugrundelegung der von Roser für das Narcotin ermittelten Constitution und unter Berücksichtigung der beim Studium des Methylhydrasteïns gewonnenen Erfahrungen formulirte Freund die Umwandlung des Narcotinmethyljodids in Narceïn in folgender Weise:



Narcotinmethyljodid



Zwischenproduct

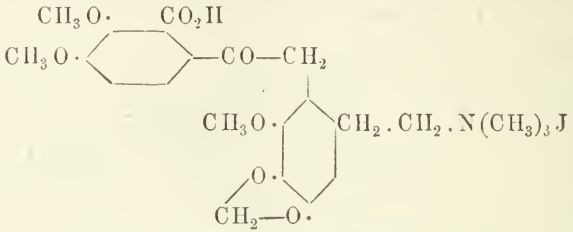


Narceïn

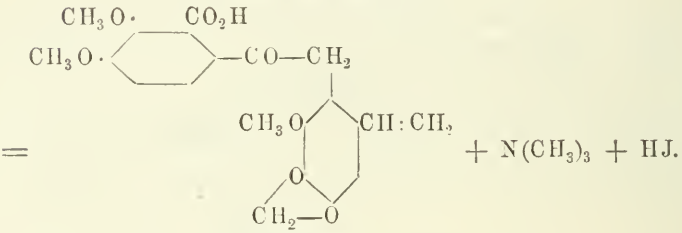
Das Zwischenproduct, gewissermaassen ein methylirtes Narcotin, ist nicht isolirt worden. Bei dem Uebergang des Hydrastins in Methylhydrasteïn konnte aber die entsprechende Verbindung erhalten werden.

Nach der angeführten Formel erscheint das Narceïn als ein substituirtes Derivat des Phenylbenzylketons. Das ganze Verhalten und die Umwandlungen des Alkaloids erklären sich zwanglos durch jene Formel. Nach derselben enthält das Narceïn kein asymmetrisches Kohlenstoffatom, was mit der Inactivität desselben übereinstimmt. Die Formel erklärt ferner in befriedigender Weise die Bildung von Hemipinsäure, wie auch das Auftreten von Dimethylamin und Trimethylamin bei der Oxydation. Die Entstehung von Salzen mit Basen und die Bildung von Estern beruht auf der Anwesenheit der Carboxylgruppe und die Methoxylbestimmung hat das Vorhandensein von drei Methoxylgruppen festgestellt. Ferner reagirt das Narceïn als Keton

mit Hydroxylamin und Phenylhydrazin. Wie Freund fand, spaltet sich das Narceïnjodmethylat beim Kochen mit Kalilauge in Trimethylamin und Narceonsäure, welche Reaction durch folgende Gleichung verständlich wird[1]):



Narceïnmethyljodid



Narceonsäure

Die Salze des Narceïns mit Säuren krystallisiren gut und sind ziemlich beständig. Das Hydrochlorid, $C_{23}H_{27}NO_8 . HCl$, durch Auflösen der Base in Salzsäure gewonnen, scheidet sich aus kalter Lösung mit $5^1/_2$, aus erwärmter Lösung mit 3 Mol. H_2O in Krystallen ab. Wird das Narceïn mit methylalkoholischer Salzsäure übergossen, so tritt zunächst Lösung ein; bald beginnt aber die Abscheidung von Krystallen, welche die Zusammensetzung $C_{23}H_{27}NO_8 . HCl + CH_4O$, besitzen. Bei Anwendung äthylalkoholischer Salzsäure wird in ähnlicher Weise die Verbindung $C_{23}H_{27}NO_8 . HCl + C_2H_6O$ erhalten. Aus der Lösung des Narceïns in heisser, verdünnter Schwefelsäure scheidet sich das Sulfat, $C_{23}H_{27}NO_8 . H_2SO_4 + 2H_2O$, in feinen Nadeln aus[2]). Auch Perjodide des Narceïns sind bekannt, z. B. $C_{23}H_{27}NO_8 . HJ . J_2$[3]).

Die Thatsache, dass Narceïn sich in verdünnten Alkalien leicht auflöst, ist lange bekannt gewesen. Dass hierbei Narceïnsalze gebildet werden, ist aber erst von Freund bewiesen worden, welcher mehrere Metallsalze des Alkaloids dargestellt hat. Aus der alkoholischen Lösung scheidet sich beim Zufügen von Aether das Narceïnkalium, $C_{23}H_{26}NO_8K + C_2H_6O$, in rosettartig gruppirten Krystallen aus. Eine entsprechende Zusammensetzung besitzt das in gleicher Weise ab-

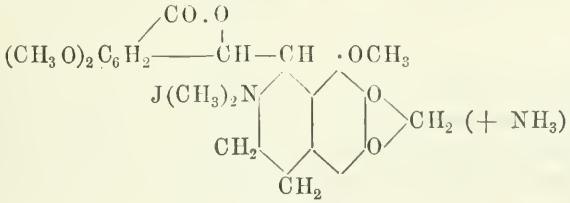
[1]) Freund und Frankforter, Ann. Chem. Pharm. **277**, 20 (1893). — [2]) Beckett und Wright, Journ. chem. soc. **28**, 699 (1875); Roser, Ann. Chem. Pharm. **247**, 169 (1888); Freund u. Frankforter, Ann. Chem. Pharm. **277**, 43 (1893). — [3]) Jörgensen, Journ. prakt. Chem. [2] **2**, 457 (1870).

geschiedene Natriumsalz, $C_{23}H_{26}NO_8Na + C_2H_6O$. Aus diesem Salze sind durch Umsetzung mit Chlorbaryum, Silbernitrat, Kupfersulfat u. s. w. die betreffenden schwer löslichen Metallverbindungen des Narceïns gewonnen worden. Die Narceïnsalze werden in wässeriger Lösung schon durch Kohlensäure zersetzt.

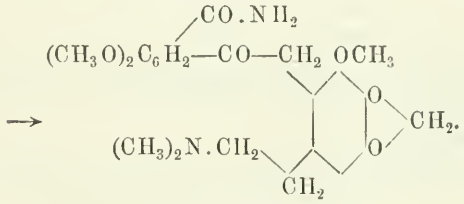
Mit methyl- oder äthylalkoholischer Salzsäure übergossen, verbindet sich das Narceïn zunächst mit der Salzsäure und ein Alkohol enthaltendes Hydrochlorid scheidet sich aus (s. oben). Wird dasselbe aber mit alkoholischer Salzsäure digerirt, so geht es vollständig in Lösung und beim Concentriren der Lösung scheidet sich das Hydrochlorid des Esters aus. Narceïnmethylesterhydrochlorid, $C_{23}H_{26}(CH_3)NO_8 . HCl$, krystallisirt aus Wasser in Tafeln, die bei 149° schmelzen. Das Aethylesterhydrochlorid, $C_{23}H_{26}(C_2H_5)NO_8 . HCl$, schmilzt bei 206 bis 207°. Durch Alkali werden die Ester unter Bildung der Alkalisalze des Narceïns verseift.

Wirkt Methyljodid in methylalkoholischer Lösung auf Narceïnnatrium ein, so bildet sich das Jodmethylat des Narceïnmethylesters, $C_{23}H_{26}(CH_3)NO_8 . CH_3J$, welches bei 193 bis 194° schmilzt. Dass der als Lösungsmittel dienende Alkohol an der Reaction theilnimmt, ergiebt sich daraus, dass bei Gegenwart von Aethylalkohol das Aethylesterjodmethylat, $C_{23}H_{26}(C_2H_5)NO_8 . CH_3J$, entsteht [1]).

(186) Narceïnamid, $C_{23}H_{28}N_2O_7 + H_2O$. Diese Verbindung wird direct aus Narcotinjodmethylat gewonnen, wenn dieses mit alkoholischem Ammoniak behandelt wird, und die Reaction entspricht vollkommen der Narceïnbildung bei Einwirkung von Kalilauge auf das genannte Jodmethylat (S. 325):



Narcotinjodmethylat

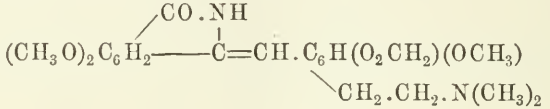


Narceïnamid

[1]) Freund und Frankforter, Ann. Chem. Pharm. 277, 35, 48 (1893).

Auch hier ist ein Zwischenproduct, welches nicht beständig ist, anzunehmen.

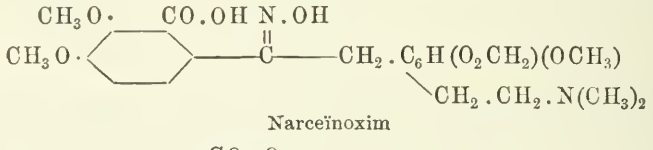
Das Amid krystallisirt aus verdünntem Alkohol in Säulen und schmilzt wasserfrei bei 178°. Wird die Lösung des Amids in Salzsäure kurze Zeit gekocht, so findet Wasserabspaltung und Bildung von Narceïnimid, $C_{23}H_{26}N_2O_6$, statt:



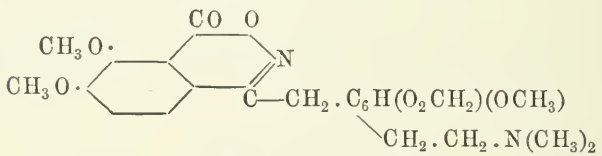
Narceïnimid

Die aus dem Hydrochloride frei gemachte Imidbase schiesst aus verdünntem Alkohol in gelben Stäbchen vom Schmelzpunkt 150° an, und bildet mit Methyljodid ein Jodmethylat, $C_{23}H_{26}N_2O_6 . CH_3J$ [1]).

Wird Narceïn mit salzsaurem Hydroxylamin in Wasserlösung erwärmt, so resultirt nicht das Oxim selbst, sondern ein Narceïnoximanhydrid, $C_{23}H_{26}N_2O_7$, welches mit Kalilauge erwärmt unter Wasseraufnahme in das Narceïnoxim, $C_{23}H_{28}N_2O_8 + H_2O$, übergeht:



Narceïnoxim



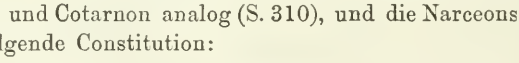
Narceïnoximanhydrid

Das Oxim schmilzt bei 167°, das Anhydrid bei 172 bis 173°.

Das Narceïn vereinigt sich beim längeren Erhitzen mit Methyljodid zu einem amorphen, harzartigen Additionsproduct, welches sich beim Kochen mit Kalilauge glatt in Trimethylamin und das Kaliumsalz der Narceonsäure, $C_{21}H_{20}O_8$, spaltet (s. S. 326):

$$C_{23}H_{27}NO_3 . CH_3J + 2\,KOH$$
$$= KJ + 2\,H_2O + N(CH_3)_3 + C_{21}H_{19}KO_8.$$

Die Reaction ist der Spaltung des Cotarninmethinmethyljodids in Trimethylamin und Cotarnon analog (S. 310), und die Narceonsäure besitzt demnach folgende Constitution:



[1]) Freund und Michaels, Ann. Chem. Pharm. 286, 248 (1895).

Die Narceonsäure, welche in Wasser unlöslich ist, kann aus absolutem Alkohol oder einem heissen Gemisch von Chloroform und Alkohol umkrystallisirt werden. Die reine Säure bildet glänzende Krystalle vom Schmelzpunkt 208 bis 209° [1]).

Narceonsäureïmid, $C_{21}H_{19}NO_6$, wird ganz analog der Säure selbst aus dem Jodmethylat des Narceïnimids durch Kochen mit verdünnter Kalilauge erhalten. Es schmilzt bei 177 bis 178°.

Wie das Narceïn reagirt die Narceonsäure mit Hydroxylamin unter Bildung eines Narceonsäureoximanhydrids, $C_{21}H_{19}O_7N$, welches eine dem Narceïnoximanhydrid analoge Constitution besitzt.

Brom wird von der Narceonsäure begierig absorbirt, es bildet sich aber nicht unmittelbar eine gesättigte Verbindung, sondern eine Bromnarceonsäure, $C_{21}H_{19}BrO_8$, während bei Ueberschuss von Brom eine Säure $C_{21}H_{19}Br_3O_8$ entsteht [2]).

Narceïnsäure, $C_{15}H_{15}NO_8 + 3H_2O$ (?). Unter diesem Namen haben Claus und Meixner eine Säure beschrieben, die sie durch Behandeln des Narceïns in neutraler Lösung mit Kaliumpermanganat erhalten haben. Sie schmilzt bei 184°, ist dreibasisch und zerfällt beim Erhitzen glatt in Kohlensäure, Dimethylamin und Dioxynaphtalindicarbonsäure, $C_{12}H_8O_6$. Die Ausbeute an Narceïnsäure betrug im günstigsten Falle 8 Proc. des angewandten Narceïns [3]). Ihre Entstehung könnte vielleicht einer Verunreinigung des Narceïns zu verdanken sein.

Morphin, $C_{17}H_{19}NO_3 + H_2O$.

(187) Im Jahre 1803 gelang es Derosne [4]) und beinahe gleichzeitig Sertürner und Séguin [5]), aus dem Opium krystallisirbare Substanzen abzuscheiden, die wohl zum Theil aus Morphin bestanden. Die reine Base stellte Sertürner im Jahre 1817 dar. Er erkannte den neuen Körper, den er Morphium (von μορφεύς, Sohn des Schlafes und Gott der Träume) nannte, als eine salzbildende, basische Substanz [6]). Als erster Repräsentant einer neuen Classe organischer Verbindungen, der vegetabilischen Basen, erregte das Morphin das Interesse der Forscher in hohem Maasse. Untersuchungen über dasselbe wurden angestellt von Robiquet [7]), Duflos und Pelletier [8]), welche theils verbesserte Darstellungsmethoden der reinen Base, theils neue Reactionen derselben ergaben. Die Zusammensetzung des Morphins versuchte erst Liebig 1831 zu ermitteln. Er gab ihm die Formel $C_{34}H_{36}N_2O_6$ [9]).

---

[1]) Freund und Frankforter, Ann. Chem. Pharm. **277**, 28, 52, 55 (1893). — [2]) Freund und Michaels, ibid. **286**, 248 (1895). — [3]) Journ. prakt. Chem. [2] **37**, 1 (1888). — [4]) Ann. chim. **45**, 257 (1803). — [5]) Ibid. **92**, 225 (1805). — [6]) Gilbert's Ann. **55**, 61 (1817). — [7]) Ann. chim. phys. **5**, 275 (1817). — [8]) Ibid. **50**, 243 (1832); **63**, 185 (1836). — [9]) Ann. Chem. Pharm. **21**, 1 (1836).

Später berechnete Regnault auf Grund seiner Analysen die Formel $C_{35}H_{40}N_2O_6$ [1]). Erst Laurent gab 1847 dem Morphin die jetzt feststehende Formel $C_{17}H_{19}NO_3$ [2]). Durch Studien über das kryoskopische Verhalten der Lösungen von Morphinverbindungen ist diese einfache Molecularformel endgültig bewiesen worden [3]).

Das Morphin ist das im Opium am reichlichsten vorkommende und wichtigste Alkaloid. Der Gehalt an dieser Base ist aber in verschiedenen Opiumsorten sehr verschieden. Er schwankt zwischen 3 und 23 Proc. des getrockneten Opiums. Die reichste Sorte ist die aus Smyrna, in der 11,7 bis 21,5, im Mittel 14,7 Proc. Morphin vorhanden ist. Die reicheren Sorten werden zur Morphinbereitung benutzt, die geringeren von den Opiumrauchern consumirt.

Ausser in *Papaver somniferum* ist das Morphin auch in anderen Arten dieser Pflanzengattung, wie *P. Rhoeas* (*Floras Rhoeadas*) nachgewiesen worden.

Die Darstellung des Morphins aus Opium und seine Trennung von den übrigen Opiumbasen wurde schon bei Besprechung des Narcotins beschrieben (S. 290). Ausser der dort angeführten giebt es verschiedene andere Darstellungsmethoden für Morphin, die sich aber principiell von jener nicht unterscheiden. Aus dem in einer oder anderen Weise gewonnenen Lösung des Hydrochlorids der Base wird sie mit Ammoniak oder Natriumcarbonat gefällt.

Da der Werth des Opiums wesentlich von dessen Gehalt an Morphin bestimmt wird, so sind zur Ermittelung der Morphinmenge in demselben zahlreiche Methoden in Vorschlag gebracht worden. Als die zuverlässigste ist die von Dieterich auf Grund langjähriger Versuche ausgearbeitete Methode anzusehen, welche gestattet, das Alkaloid in reiner krystallisirter Form quantitativ abzuscheiden und zur Wägung zu bringen [4]).

Das Morphin krystallisirt aus Weingeist in seideglänzenden Nadeln oder in derben, rhombischen Prismen, die 1 Mol. Krystallwasser enthalten. Es verliert das Wasser bei 128° [5]) und schmilzt unter Zersetzung gegen 230°, ist geruchlos und schmeckt stark bitter. Das Morphin löst sich in etwa 400 Thln. heissem Wasser, während die Löslichkeit in kaltem Wasser beträchtlich kleiner ist. 1000 Thle. Wasser lösen bei 10° nur 0,1 Thl. Morphin [6]), 100 Thle. Alkohol lösen beim Kochen 7,5 und in der Kälte 5 Thle. der Base [7]). In kaltem Aether und Benzol ist das Morphin unlöslich. Warmes Fuselöl nimmt es verhältnissmässig leicht auf und eignet sich zum Umkrystallisiren der Base [8]). Von Kalilauge, Natronlauge und Barytwasser wird das

[1]) Ann. Chem. Pharm. 26, 10 (1838). — [2]) Ann. chim. phys. [3] 19, 361 (1847). — [3]) v. Klobukow, Zeitschr. phys. Chem. 3, 476 (1889). — [4]) Siehe Zeitschr. anal. Chem. 29, 484 (1890). — [5]) Tikociner, Rec. trav. chim. 1, 149 (1882). — [6]) Chastaing, Bull. Soc. chim. 37, 477 (1882). — [7]) Duflos, Ber. Jahresber. 12, 213. — [8]) Schachtrupp, Jahresber. 1867, S. 870.

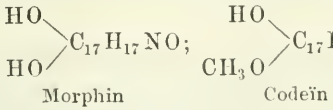
Morphin ziemlich leicht aufgenommen. In Ammoniak und Alkalicarbonaten löst es sich aber nur sehr wenig. Das Morphin ist linksdrehend und zwar besitzt das an Salzsäure und Schwefelsäure gebundene Alkaloid nahezu das doppelte Drehungsvermögen gegenüber dem an Alkalien gebundenen. Für das Hydrochlorid bestimmte Hesse, bei $p = 2$, $[\alpha]j = -98{,}41^0$ [1]).

Das Morphin ist dasjenige Alkaloid, auf welches vorzugsweise die Wirkung des Opiums zurückzuführen ist. Es ist ein heftiges Gift und wirkt in kleineren Dosen herabstimmend, in grösseren ganz aufhebend auf die Thätigkeit der Nervencentra. Als schmerzstillendes und schlafbringendes Mittel findet es, namentlich in Form des Hydrochlorids, die ausgedehnteste Anwendung.

Das chemische Verhalten des Morphins, seine Derivate und Spaltungsproducte sind Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen und haben zu wichtigen Ergebnissen in Bezug auf den inneren Bau der Base geführt. Eine vollständige, sichere Klarstellung ihrer Constitution ist aber noch nicht erreicht.

Das Morphin verbindet sich mit Alkyljodiden und aus diesen Jodäthylaten lassen sich Ammoniumbasen gewinnen, woraus sich die Natur des Morphins als tertiäre Base ergiebt. Mit starken Basen bildet es salzartige Verbindungen, in welchen ein einwerthiges Metallatom für ein Wasserstoffatom eingetreten ist. Es muss demnach das Morphin eine phenolartige Hydroxylgruppe enthalten. Andererseits können zwei Wasserstoffatome durch Säureradicale ersetzt werden, woraus geschlossen werden kann, dass neben dem Phenolhydroxyl noch eine zweite alkoholische Hydroxylgruppe vorhanden ist. Das dritte Sauerstoffatom ist allem Anschein nach ätherartig gebunden.

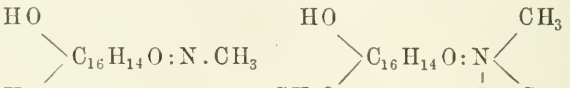
Durch Einwirkung von Natriumäthylat und Methyljodid auf Morphin entsteht Codeïn, welches demnach Morphinmonomethyläther ist [2]):



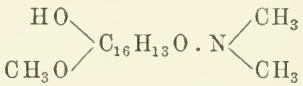
Das Jodmethylat des Codeïns lässt sich durch Silberoxyd in eine Ammoniumbase überführen, die beim Kochen mit Kalilauge unter Wasserabspaltung in das sogenannte Methylmorphimethin (Methylcodeïn) übergeht. Dieses nimmt wiederum Methyljodid auf, und auf diesem Wege gelangt man zu einer neuen Ammoniumbase, die unter Bildung von Trimethylamin gespalten werden kann, während das genannte Methylmorphimethin als flüchtiges Spaltungsproduct Dimethylamin liefert [3]). Es ist daher offenbar, dass Codeïn und also auch das Mor-

[1]) Ann. Chem. Pharm. **176**, 189 (1875). — [2]) Grimaux, Compt. rend. **92**, 1140 (1881). — [3]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. **222**, 232 (1884); Vongerichten und Schrötter, Ber. deutsch. chem. Ges. **15**, I, 1484 (1882); Knorr, ibid. **22**, 181 (1889).

phin selbst eine Methylgruppe am Stickstoffatom gebunden enthält, und da diese Base tertiär ist, muss der Morphinstickstoff sich in cyklischer Verkettung befinden. Bei der Bildung des Methylmorphimethins, welches zwei am Stickstoff gebundene Methylgruppen enthält, muss eine Eröffnung des ringförmigen Complexes stattfinden:

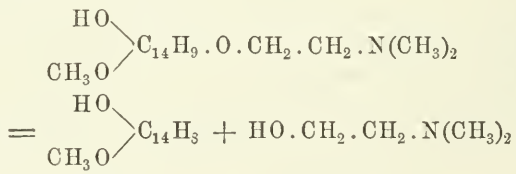


Morphin Codeïnjodmethylat



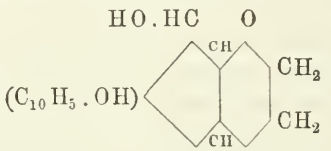
Methylmorphimethin

Nun hat weiter Vongerichten beobachtet, dass Morphin beim Erhitzen mit Zinkstaub Phenanthren liefert[1]), und er sowie Knorr haben gefunden, dass mehrere Morphin- und Codeïnderivate, unter anderen auch das genannte Methylmorphimethin, beim Erhitzen mit Essigsäureanhydrid, und einige hierhergehörige Ammoniumbasen schon beim Erwärmen, in stickstoffhaltige Basen und stickstofffreie Phenathrenverbindungen gespalten werden[2]). Das Methylmorphimethin zerfällt hierbei nach der Gleichung:



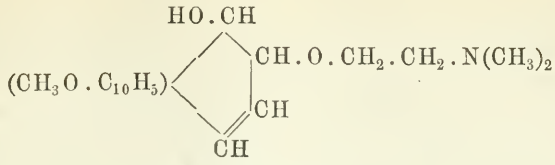
in ein Methyldioxyphenanthren und Oxyäthyldimethylamin (Knorr).

Auf Grund dieses Thatsachenmaterials stellte Knorr folgende Formeln für das Morphin und das Methylmorphimethin auf:



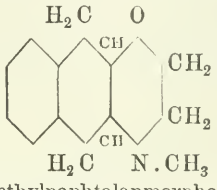
Morphin

[1]) Ann. Chem. Pharm. 210, 396 (1881). — [2]) Schrötter und Vongerichten, Ber. deutsch. chem. Ges. 15, I, 1487 (1882); O. Fischer und Vongerichten, ibid. 19, I, 794 (1886); Knorr, ibid. 22, I, 1113 (1889); 27, I, 1147 (1894).



Methylmorphimethin

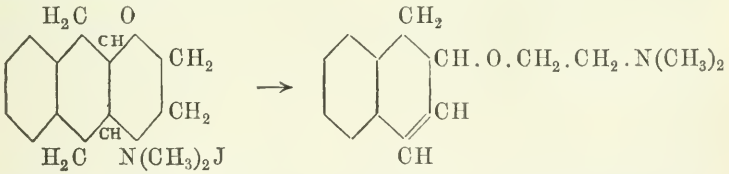
Nach dieser Auffassung wäre also das Morphin ein Derivat einer combinirten hydrirten Phenanthren- und p-Oxazin- (Morpholin-)verbindung[1]). Es verhält sich in der That den synthetisch dargestellten Morpholinbasen, namentlich den Naphtalanmorpholinen:



n-Methylnaphtalanmorpholin

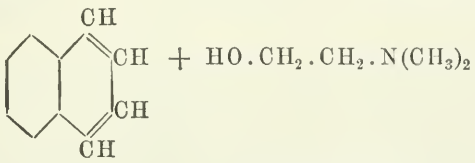
sehr ähnlich, welche jedoch noch leichter als Morphin und Codeïn gespalten werden.

Das Jodmethylat des genannten Methylnaphtalanmorpholins lässt sich spielend leicht in Naphtalin und Oxyäthyldimethylamin aufspalten, wobei ein Dihydronaphtoläther des Dimethyloxyäthylamins als Zwischenproduct entsteht[2]):



Methylnaphtalanmorpholin-methyljodid

Dihydro-β-naphtoläther des Dimethyloxyäthylamins



Naphtalin Oxyäthyldimethylamin

Nach Knorr beruht die leichte Spaltung aller dieser Verbindungen auf der Neigung dihydrirter aromatischer Systeme, in echt aromatische d. h. wasserstoffärmere Systeme überzugehen[3]).

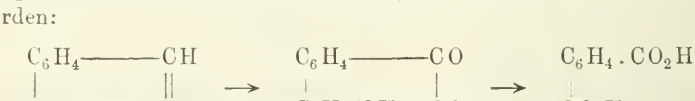
[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 22, 1117 (1889); 27, I, 1147 (1894). — [2]) Knorr, Ann. Chem. Pharm. 307, 171 (1899); Ber. deutsch. chem. Ges. 32, 742 (1899). — [3]) Ber. deutsch. chem. Ges. 32, 745 (1899).

Die oben genannte Spaltung des Morphins und seiner Derivate in kohlenstoffärmere Basen und stickstofffreie Phenanthrenverbindungen gelingt, wie schon angedeutet wurde, in zweierlei Art, einmal durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid (oder Salzsäure) auf die Methylhydroxyde des Morphins und Codeïns oder auf Methylmorphimethin, zweitens durch Zerlegung von Ammoniumbasen der Morphingruppe unter Anwendung von Hitze oder durch Alkalien. Im ersteren Falle sind die Stickstoffverbindungen Oxyäthylamine und die stickstofffreien Producte Derivate des Dioxyphenanthrens oder Morphols (s. oben). Im letzteren Falle bilden sich Trialkylamine und Phenanthrenverbindungen, welche sich von den Morpholen durch einen Mindergehalt von zwei Wasserstoffatomen unterscheiden und als Morphenole bezeichnet werden. Z. B. das Methylhydroxyd des Methylmorphimethins zerfällt beim Erwärmen gemäss folgender Gleichung[1]):

$$CH_3O.C_{14}H_9\begin{matrix}OH\\ \diagdown\\ \diagup\\ O.C_2H_4.N(CH_3)_3.OH\end{matrix}$$

$$= \underset{\text{Methylmorphenol}}{CH_3O.C_{14}H_7O} + N(CH_3)_3 + C_2H_4 + 2H_2O.$$

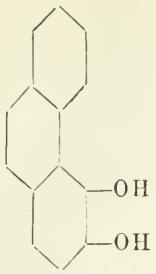
Vongerichten hat diese stickstofffreien Spaltungsproducte des Morphins, das Morphol und Morphenol, sowie ihre Derivate, einer eingehenden Untersuchung unterworfen. Das Morphenol lässt sich durch Natrium in Morphol überführen. Beide lassen sich mit Zinkstaub zu Phenanthren reduciren und beide liefern bei der Oxydation Orthochinone, welche sich den Phenanthrenchinonen analog verhalten. Das Morpholchinon kann durch stärkere Oxydation in Phtalsäure verwandelt werden:



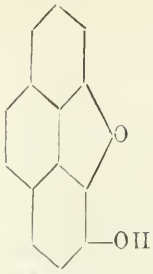
Aus der letztgenannten Reaction geht hervor, dass die beiden Hydroxyle am selben Benzolkern gebunden sind, und aus der Eigenschaft des Morpholchinons, gleich dem nahe verwandten Alizarin, als ein polygenetischer Farbstoff auf die gebeizte Faser zu ziehen, kann auf die Orthostellung der Hydroxylgruppen geschlossen werden. Auf Grund dieser und anderer Umstände, wobei namentlich die grosse Beständigkeit des Morphenols in Betracht gezogen wurde, hat Vongerichten folgende Formeln für Morphol und Morphenol aufgestellt[2]):

---

[1]) Vongerichten, Ber. deutsch. chem. Ges. **29**, I, 67 (1896); **30**, III, 2439 (1897). — [2]) Ibid. **30**, III, 2439 (1897); **31**, I, 51, III, 2924, 3198 (1898); **32**, II, 1521 (1899); **33**, I, 352 (1900).

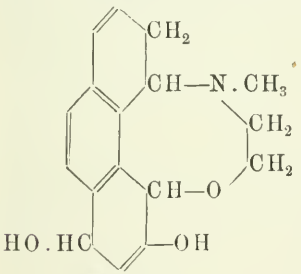


Morphol

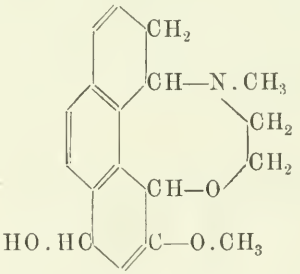


Morphenol

Mit Berücksichtigung der genannten Spaltungsreactionen und des Gesammtverhaltens des Morphins und Codeïns, wobei namentlich in Betracht zu ziehen ist, dass die Spaltung der Morphin- und Codeïnjodmethylate zwar in gleicher Weise wie bei den Naphtalanmorpholinjodmethylaten (s. oben), aber viel schwieriger erfolgt, ergeben sich nun folgende Formelbilder als wahrscheinlichster Ausdruck für die Constitution des Morphins und Codeïns[1]):



Morphin



Codeïn

Der Oxyäthylaminrest wäre also nicht in der Ortho-, sondern in der Peristellung des tetrahydrirten Phenanthrens gebunden, wodurch die weniger leichte Aufspaltung bezw. Abspaltung der Oxazinverkettung, im Vergleich zu den Naphtalanmorpholinbasen, erklärt wird.

In Bezug auf das chemische Verhalten des Morphins ist noch zu erwähnen, dass es beim Erhitzen mit concentrirter Salzsäure oder verdünnter Schwefelsäure auf 140° unter Verlust eines Moleculs Wasser in Apomorphin, $C_{17}H_{17}NO_2$, übergeht. Von Oxydationsmitteln wird das Morphin leicht angegriffen und wirkt selbst stark reducirend. Durch Einwirkung von salpetriger Säure, Ferricyankalium u. s. w. oder beim Stehen der ammoniakalischen Lösung an der Luft verwandelt sich die Base in das sogenannte Oxydimorphin oder Pseudomorphin:

$$2\,C_{17}H_{19}NO_3 + O = C_{34}H_{36}N_2O_6 + H_2O,$$

eine Base, die auch im Opium vorkommt (s. unten). Aus Jodsäurelösungen scheidet Morphin freies Jod ab.

[1]) Vongerichten, Ber. deutsch. chem. Ges. 33, I, 355 (1900); s. auch Knorr, 32, I, 747 (1899).

Chemische Reactionen auf Morphin, vorwiegend Farbenreactionen, giebt es eine grosse Zahl, die zumeist auf den reducirenden Eigenschaften des Morphins beruhen. Eisenchlorid erzeugt in einer Lösung des Morphins oder einer seiner Salze eine blaue Färbung, welche beim Erwärmen und Zusatz von Säuren verschwindet. Löst man 2 bis 4 mg Morphin in sechs bis acht Tropfen Vitriolöl, vermischt mit einigen Tropfen Wasser, und fügt einen Tropfen Salpetersäure hinzu, so tritt eine intensive Carmoisinfärbung ein. Ist das Vitriolöl nicht mit Wasser verdünnt, so ist die von Salpetersäure bewirkte Färbung dunkelviolett. Erwärmt man Morphin mit concentrirter Schwefelsäure auf dem Wasserbade, zerrührt in der Masse einen Krystall von Eisenvitriol und giesst das Ganze in concentrirtes Ammoniak, so entsteht an der Berührungsfläche der beiden Flüssigkeiten eine rothe Färbung, während die Ammoniakschicht sich rein blau färbt. Ammoniakalische Kupfersulfatlösung wird durch Morphinsalze smaragdgrün gefärbt[1]).

Das Morphin besitzt ziemlich stark alkalische Eigenschaften, weswegen seine Salze mit Säuren grosse Beständigkeit aufweisen. Sie sind allgemein krystallisirbar, lösen sich meistens ziemlich leicht in Wasser und Alkohol, nicht in Aether und besitzen einen bitteren Geschmack. Morphinhydrochlorid, $C_{17}H_{19}NO_3 . HCl + 3H_2O$, durch Lösen des Morphins in warmer verdünnter Salzsäure und Auskrystallisation gewonnen, ist das in der Medicin meist angewandte Salz dieser Base. Es krystallisirt in seideartigen Fasern, die sich in 24 Thln. Wasser lösen und bei 200° schmelzen. Es verbindet sich mit verschiedenen Metallchloriden. Das Sulfat, $C_{17}H_{19}NO_3 . H_2SO_4 + 5H_2O$, besitzt ungefähr dieselbe Löslichkeit wie das Hydrochlorid[2]). Die fettsauren Salze (Acetat u. s. w.) zeigen eine grosse Wasserlöslichkeit[3]). Das neutrale Morphintartrat besitzt die Zusammensetzung $(C_{17}H_{19}NO_3)_2 . C_4H_6O_6 + 3H_2O$ und löst sich in 10 Thln. Wasser. Ein Morphinperjodid, $C_{17}H_{19}NO_3 . HJ . J_3$, ist bekannt. Es krystallisirt in schwarzen, federförmigen Aggregaten und löst sich leicht in heissem Alkohol und Aether[4]).

Morphinkalium, welches beim Auflösen des Morphins in Kalilauge entsteht, besitzt die Zusammensetzung:

$$C_{17}H_{18}KNO_3 + 1^1/_2 H_2O$$ [5]).

---

[1]) Ueber Reactionen des Morphins siehe: Husemann, Ann. Chem. Pharm. 128, 306 (1863); Marmé, Zeitschr. anal. Chem. 24, 643 (1885); Donath, Journ. f. prakt. Chem. [2] 33, 563 (1886); Bruylants, Bull. soc. chim. [3] 13, 497 (1895). — [2]) Regnault, Ann. Chem. Pharm. 26, 24 (1838); Hesse, ibid. 176, 190 (1876); Dott, Jahresber. 1881, S. 931. — [3]) Merck, Ann. Chem. Pharm. 24, 48 (1837); Dott, loc. cit.; Decharme, Jahresber. 1863, S. 444; Florio, Jahresber. 1883, S. 1343; über andere Salze siehe Arw, Jahresber. 1851, S. 468; Hoppe, Jahresber. 1855, S. 571; Bauer, Jahresber. 1874, S. 861, u. A. — [4]) Jörgensen, Journ. prakt. Chem. [2] 2, 437 (1870). — [5]) Chastaing, Jahresber. 1881, S. 928; Hesse, Ann. Chem. Pharm. 222, 230 (1884).

(188) Wie schon erwähnt wurde, verbindet sich das Morphin mit Alkyljodiden beim Erhitzen im geschlossenen Rohr. Das in dieser Weise von How zuerst bei Gegenwart von Alkohol dargestellte Morphinmethyljodid, $C_{17}H_{19}NO_3 . CH_3J + H_2O$, krystallisirt gut und wird (im Gegensatz zu Codeïnmethyljodid) von Kalilauge nicht zersetzt. Es lässt sich nicht direct mit Silberoxyd [1]), wohl aber durch Behandlung des entsprechenden Sulfats mit Barytwasser in Methylmorphinhydroxyd, $C_{17}H_{19}NO_3(CH_3).OH$, überführen. Diese Ammoniumbase krystallisirt mit 5 Mol. H_2O in zarten Nadeln und löst sich leicht in Wasser [2]). Nach Vongerichten muss diese Ammoniumbase als ein inneres Anhydrid, als ein Phenolbetaïn, $C_{17}H_{18}NO_3(CH_3).O$, betrachtet werden, denn sie verbindet sich in Abwesenheit von Alkali mit Methyljodid glatt zu Codeïnmethyljodid [3]):

$$C_{16}H_{15}O_2\begin{cases}O\\|\\N(CH_3)_2\end{cases} + JCH_3 = C_{16}H_{15}O_2\begin{cases}OCH_3\\\diagdown\\N(CH_3)_2J\end{cases}$$

welches durch Alkali leicht in eine tertiäre Base (Methylmorphimethin, s. unten) übergeführt wird. Wie das Morphin selbst wird das Morphinmethyljodid von Ferricyankalium zu einem Dimorphinderivat und zwar zu Methyloxydimorphinjodid, $C_{34}H_{36}N_2O_6(CH_3J)(CH_3OH)$, oxydirt [4]).

Das Morphinäthyljodid, $C_{17}H_{19}NO_3 . C_2H_5J + {}^1/_2H_2O$, krystallisirt aus Wasser in feinen Nadeln (How).

Die Alkyläther des Morphins bilden sich beim Erwärmen der Base mit Natriumäthylat und Alkyljodiden. In dieser Weise stellte Grimaux den Morphinmethyläther, $(CH_3O)(HO)C_{17}H_{17}NO$, dar, welcher sich mit dem Codeïn identisch erwies. Bei Anwendung von Aethyljodid entsteht Codäthylin, $(C_2H_5O)(OH)C_{17}H_{17}NO$ (s. weiter unten). Die Verbindungen werden indessen nur erhalten, wenn 1 Mol. Alkyljodid auf 1 Mol. Morphin einwirkt. Werden zwei Molecule des ersteren genommen, so bilden sich die Jodalkylate der Codeïne, z. B. Codeïnjodmethylat, $(CH_3O)(OH)C_{17}H_{17}NO . CH_3J$, welches mit dem aus Codeïn und Methyljodid gewonnenen Additionsproducte vollkommen identisch ist [5]).

Ein Morphinchinolinäther, $C_{17}H_{17}NO(OH)(O.C_9H_6N)$, entsteht beim Eintragen von wasserfreiem Morphin in siedendes α-Chlorchinolin. Die Base schmilzt bei 158° und giebt mit Mineralsäuren bitter schmeckende Salze. Sie ist ein starkes, krampferzeugendes Gift [6]).

---

[1]) Ann. Chem. Pharm. 88, 338 (1853); Hesse, ibid. 222, 207 (1884). — [2]) Broockmann u. Polstorff, Ber. deutsch. chem. Ges. 13, I, 96 (1880). — [3]) Ibid. 30, I, 354 (1897); Ann. Chem. Pharm. 297, 204 (1897). — [4]) Polstorff, Ber. deutsch. chem. Ges. 13, I, 93 (1880). — [5]) Compt. rend. 92, 1140, 1228 (1881); 93, 67, 217, 591 (1881); Hesse, Ann. Chem. Pharm. 222, 210 (1884). — [6]) Cohn, Monatsh. Chem. 19, 106 (1898).

Wird Morphin mit Säureanhydriden erwärmt oder mit den freien organischen Säuren auf höhere Temperatur erhitzt, so werden ein oder zwei Wasserstoffatome (Hydroxylwasserstoff) durch die betreffenden Säureradicale ersetzt.

Das durch Erhitzen des Morphins mit Essigsäureanhydrid erhaltene Acetylmorphin, $C_{17}H_{18}NO_2(O.C_2H_3O)$, entsteht in zwei Modificationen, einer α- und einer β-Verbindung, die sich dadurch unterscheiden, dass die erstere krystallisirbar ist und ein in Wasser sehr schwer lösliches Hydrochlorid bildet, während die letztere amorph ist und ihr Hydrochlorid in Wasser sehr leicht löslich ist. Die β-Verbindung wird bei dieser Reaction in grösserer Menge gebildet. Die α-Verbindung wird leichter erhalten beim Kochen des Diacetylderivats mit Wasser. Sie schmilzt bei 187° [1]).

Diacetylmorphin, $C_{17}H_{17}NO(O.C_2H_3O)_2$, auch Heroin genannt, wird erhalten durch längeres Erhitzen der Base mit überschüssigem Essigsäureanhydrid auf 85°, sowie beim Auflösen derselben in Acetylchlorid. Es krystallisirt aus Essigäther in kleinen glänzenden Prismen vom Schmelzpunkt 169° und wird von Wasser zu α-Monoacetylmorphin, von Kalilauge zu Morphin und Essigsäure verseift [2]). Alle diese Acetylverbindungen bilden Jodalkylate.

Aus Propionsäureanhydrid und Morphin entsteht nur das Dipropionylmorphin, $C_{17}H_{17}NO(O.C_3H_5O)_2$, welches amorph ist [3]).

Wird wasserfreies Morphin mit Buttersäure auf 130° erhitzt, so entstehen zwei Butyrylmorphine, $C_{17}H_{18}NO_2(O.C_4H_7O)$, von welchen das eine krystallisirt, das andere amorph ist. Wird die Erhitzungstemperatur etwas gesteigert, so resultirt Dibutyrylmorphin, $C_{17}H_{17}NO(O.C_4H_7O)_2$ [4]).

Bei der Einwirkung von Benzoylchlorid auf Morphin in Gegenwart von Kalilauge bildet sich nur Benzoylmorphin, $C_{17}H_{13}NO_2(O.C_7H_5O)$, ein körniges Pulver vom Schmelzpunkt 144 bis 145° [5]), während das Dibenzoylmorphin, $C_{17}H_{17}NO(O.C_7H_5O)_2$, beim Erhitzen von Morphin mit Benzoësäureanhydrid auf 130° entsteht. Es krystallisirt aus Alkohol in grossen Säulen, die bei etwa 190° schmelzen [6]).

Morphincarbonsäureester bilden sich bei Einwirkung einer benzolischen Lösung von Chlorameisensäureester auf Morphin in alkalischer Lösung. Der Morphincarbonsäureäthylester, $C_{17}H_{18}NO_2(O.CO_2C_2H_5)$, schmilzt bei 113°. Durch Basen werden die Ester leicht

---

[1]) Wright, Journ. chem. soc. 27, 1033 (1874); Beckett u. Wright, ibid. 28, 312 (1875); Dankwortt, Arch. Pharm. 228, 572 (1891); s. auch Beilstein, Handb. III, S. 899. — [2]) Wright, loc. cit.; Hesse, Ann. Chem. Pharm. 222, 205 (1884); Dankwortt, loc. cit.; Merck, Chem. Centralbl. 1899, I, 705. — [3]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. 222, 206 (1884). — [4]) Beckett und Wright, Journ. chem. soc. 28, 16 (1875). — [5]) Sonntag, Dissert., Göttingen 1885; Merck, Chem. Centralbl. 1899, I, 705; Beckett und Wright, loc. cit. — [6]) Polstorff, Ber. deutsch. chem. Ges. 13, I, 98 (1880).

zu Morphin wieder verseift [1]). Sie wirken stärker schmerzstillend und schlafbringend als das Morphin selbst [2]).

Morphinschwefelsäure, $C_{17}H_{18}NO_2.O.SO_3H$, wird gewonnen, wenn eine Lösung von Morphin in verdünnter Kalilauge mit Kaliumpyrosulfat allmählich versetzt wird. Die mit Essigsäure ausgeschiedene, aus Wasser umkrystallisirte Säure bildet silberglänzende Nadeln, die 2 Mol. H_2O enthalten. In längerer Berührung mit verdünnten Säuren zerfällt sie wieder in Morphin und Schwefelsäure. Die physiologische Wirkung dieser Säure ist viel schwächer als die des Morphins. Im Harn, nach subcutanen Injectionen von Morphin, ist die Morphinschwefelsäure nicht gefunden worden [3]).

Brommorphin, $C_{17}H_{18}BrNO_3$. Wird entwässertes Morphin Bromdämpfen ausgesetzt, so wird das Brom lebhaft absorbirt unter Entwickelung von Bromwasserstoff. Es findet aber nicht eine einfache Substitution statt, sondern Oxydation unter Bildung von Oxydimorphin, $C_{34}H_{36}N_2O_6$, und bromirten Oxydimorphinverbindungen [4]).

Dagegen lässt sich das Diacetylmorphin direct und zwar in Gegenwart von Wasser bromiren. Durch Verseifen der Bromdiacetylverbindung gewinnt man das Brommorphin, welches aus der alkalischen Lösung durch Kohlensäure gefällt wird und, aus Alkohol umkrystallisirt, kleine Prismen von der Zusammensetzung $C_{17}H_{18}BrNO_3 + 1^1/_2 H_2O$ bildet. Das salzsaure Brommorphin, $C_{17}H_{18}BrNO_3 + 3H_2O$, ist schwer löslich in Wasser. Im Gegensatz zu Morphin wird das Brommorphin durch Oxydationsmittel nicht in eine Oxydimorphin- (Pseudomorphin-) verbindung verwandelt, weshalb anzunehmen ist, dass das Bromatom an Stelle desjenigen Wasserstoffs sich befindet, durch dessen Austritt bei der Oxydation Oxydimorphin entsteht. Mit Methyljodid verbindet sich Brommorphin erst beim längeren Kochen. Das Jodalkylat lässt sich unter Vermittelung des Sulfats in Brommorphinmethylhydroxyd überführen, welches sich mit Methyljodid bei gewöhnlicher Temperatur glatt zu Bromcodeïnmethyljodid verbindet, weshalb auch hier für die Ammoniumbase eine betainartige Constitution anzunehmen ist (s. S. 337):

Betain des Brommorphinmethylhydroxyds — Bromcodeïnmethyljodid

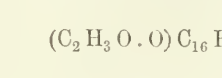
Das oben genannte Bromdiacetylmorphin, $C_{17}H_{17}BrNO(O.C_2H_3O)_2$ (Schmelzpunkt 208°), liefert ein Jodmethylat und eine

[1]) Knoll, Ber. deutsch. chem. Ges. 20, III, 302; Otto u. Holst, ibid. 25, Ref. 202; Merck, Chem. Centralbl. 1899, I, 705. — [2]) v. Mering, Chem. Centralbl. 1899, I, 697. — [3]) Stolnikow, Zeitschr. physiol. Chem. 8, 235 (1884); Donath, Arch. ges. Physiol. 38, 528 (1886). — [4]) Sonntag, Dissert., Göttingen 1895.

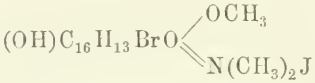
entsprechende Methylammoniumbase, welche indessen sehr unbeständig ist und in das Acetat des Brommonoacetylmorphinmethylhydroxyds übergeht. Das mit Methyljodid aus dieser Base erhaltene Jodid erweist sich als ein Codeïnderivat, indem es durch Kochen mit Alkali in Brommethylmorphimethin übergeht [1]) (vergl. S. 337 und unten bei Codeïn):

$(C_2H_3O.O)_2C_{16}H_{13}BrO:N(CH_3)_2.OH$

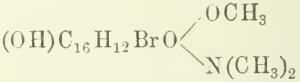
Bromdiacetylmorphinmethylhydroxyd



Betain des Brommonoacetylmorphinmethylhydroxyds



Bromcodeïnmethyljodid



Brommethylmorphimethin

Mit Bromwasserstoff und Brom behandelt, liefert das Morphin ein Hydrobromid des Tetrabrommorphins, $C_{17}H_{15}Br_4NO_3$, HBr, aus dem durch Soda die Base $C_{17}H_{15}Br_4NO_3 + 2H_2O$ freigemacht wird in Form eines unschmelzbaren Krystallpulvers [2]).

Wird Morphin mit alkoholischer Kalilauge, Natriumäthylat oder Natriumamylat hoch erhitzt, so spalten sich flüchtige Basen ab, während zugleich eine phenolartige Substanz entsteht, die aus der Lösung durch verdünnte Schwefelsäure niedergeschlagen wird und die Zusammensetzung eines Dioxymorphins, $C_{17}H_{19}NO_5$, zu besitzen scheint. Nur ein Theil des Morphins wird nämlich bei der Reaction gespalten, der andere unterliegt der Oxydation. Die als Dioxymorphin bezeichnete Verbindung bildet ein mikrokrystallinisches Pulver [3]).

Mit Formaldehyd condensirt sich Morphin in saurer Lösung zu einer amorphen, in Wasser schwer löslichen Base, die bei 270° schmilzt und als ein Dimorphylmethan, $(C_{17}H_{18}NO_3)_2CH_2$, angesehen werden kann. Anzunehmen ist, dass der Formaldehyd in p-Stellung zum Stickstoff in einen Benzolkern eingreift [4]).

Morphinviolett, $C_{25}H_{29}N_3O_4$, wird ein von Cazeneuve durch Condensation zwischen Morphin und Nitrosodimethylanilin in alkoholischer Lösung erhaltener Farbstoff genannt:

$$C_6H_4(NO).N(CH_3)_2 + C_{17}H_{19}NO_3 = C_{25}H_{29}N_3O_4.$$

Es krystallisirt in grünlichen Schuppen und löst sich in Wasser mit violetter Farbe [5]).

[1]) Vongerichten, Ann. Chem. Pharm. 297, 204 (1897). — [2]) Causse, Compt. rend. 126, 1799 (1898). — [3]) Skraup und Wiegmann, Monatsh. Chem. 10, 102 (1889). — [4]) Vongerichten, Ber. deutsch. chem. Ges. 29, I, 65 (1896); Chem. Centralbl. *1897*, I, 783. — [5]) Bull. soc. chim. [3] 5, 857 (1891).

(189) Apomorphin, $C_{17}H_{17}NO_2$. Mathiessen und Wright haben diese Base erhalten beim Erhitzen von reinem Morphin mit 35 procentiger Salzsäure im geschlossenen Rohr auf 140 bis 150° und zugleich beobachtet, dass sie unter ähnlichen Bedingungen aus Codeïn entsteht. Im ersteren Falle findet nur Wasserabspaltung statt, im letzteren bildet sich auch Methylchlorid [1]):

$$\underset{\text{Morphin}}{C_{17}H_{19}NO_3} = \underset{\text{Apomorphin}}{C_{17}H_{17}NO_2} + H_2O$$

$$\underset{\text{Codeïn}}{C_{18}H_{21}NO_3} + HCl = \underset{\text{Apomorphin}}{C_{17}H_{17}NO_2} + CH_3Cl + H_2O.$$

Die Apobase bildet sich ferner beim Erhitzen des Morphinhydrochlorids mit Chlorzinklösung auf 120 bis 130° [2]) und wahrscheinlich ist das von Arppe durch Erhitzen von Morphin mit verdünnter Schwefelsäure auf 150 bis 160° gewonnene Sulfomorphid Apomorphinsulfat [3]), wenn es nicht etwa ein Salz des unten erwähnten Tetramorphins ist.

Apomorphin ist ein amorpher, schneeweisser Körper, welcher an der Luft grün wird. In Wasser ist es wenig, in Alkohol und Aether leicht löslich, wodurch es sich scharf von Morphin unterscheidet. Die alkalische Lösung des Apomorphins schwärzt sich an der Luft. Das Hydrochlorid der Base, $C_{17}H_{17}NO_2.HCl$, krystallisirt in Prismen. Wird das Salz mit Kalilauge erwärmt und die dunkle Lösung mit Salzsäure versetzt, so entzieht Aether derselben einen blauen Farbstoff.

Durch Erhitzen von Morphinsulfat mit verdünnter Schwefelsäure (1 : 1) auf 100° bilden sich polymere Producte, Trimorphin, $(C_{17}H_{19}NO_3)_3$, und Tetramorphin, $(C_{17}H_{19}NO_3)_4$, welche amorphe, basische Körper sind. Das erstgenannte löst sich in Aether. Das Trimorphin entsteht auch, wenn Morphin und Oxalsäure auf 140 bis 150° erhitzt werden, während Phosphorsäure bei 180 bis 190° das Morphin in Apomorphin und Diapotetramorphin, $C_{68}H_{74}N_4O_{11}$ (?), überführt, welches letztere in Aether unlöslich ist [4]).

Codeïn, $C_{18}H_{21}NO_3$.

(190) Dieses mit dem Morphin nahe verwandte Alkaloid, dessen Name von κώδη, Mohnkopf, abgeleitet ist, wurde im Jahre 1832 von Robiquet aus Opium isolirt [5]), wo es zu 0,3 bis 2 Proc. vorkommt. Seine Zusammensetzung wurde von Gerhardt richtig ermittelt [6]).

---

[1]) Ann. Chem. Pharm., Suppl. 7, 170, 177 (1870); Liebert, Jahresber. *1872*, S. 755. — [2]) Mayer, Ber. deutsch. chem. Ges. 4, 121 (1871). — [3]) Ann. Chem. Pharm. 55, 96 (1845). — [4]) Wright und Mayer, Ber. deutsch. chem. Ges. 5, 1109 (1872); Journ. soc. chim. 26, 221 (1873); Wright, ibid. 25, 653 (1872); Beckett, und Wright, ibid. 28, 314, 698 (1875). — [5]) Ann. Chem. Pharm. 5, 106 (1832). — [6]) Rev. scient. 10, 204.

Nachdem es Grimaux[1]) und unabhängig davon auch Hesse[2]) gelungen war, das Morphinkalium durch Einwirkung von Methyljodid in Codeïn überzuführen, und Knoll gefunden hatte, dass die gleiche Umwandlung durch Anwendung von methylschwefelsaurem Kalium für die technische Gewinnung des Codeïns zu realisiren war, zählt diese Base zu den leichter zugänglichen Opiumalkaloiden. Durch diese Synthese ist die schon längst vermuthete Thatsache, dass das Codeïn Methylmorphin, und zwar der Methyläther desselben ist, zur Gewissheit geworden.

Bei der Darstellung des Codeïns aus Opium erhält man es zunächst als Hydrochlorid mit dem Morphinhydrochlorid zusammen (S. 290). Die Trennung der beiden Basen geschieht mittelst Ammoniaks, welches das Morphin ausfällt, während das Codeïn in Lösung bleibt und durch Kalilauge abgeschieden werden kann. Zur Reinigung wird es wieder in Salzsäure gelöst, von neuem mit Kalilauge ausgefällt und mit Wasser und Aether gewaschen[3]). In genügend verdünnten Lösungen von Morphin und Codeïn fällt Rhodankalium nur Codeïn[4]). Auch durch Anisol, in dem Codeïn ziemlich löslich, das Morphin unlöslich ist, können die beiden Basen von einander getrennt werden[5]).

Die künstliche Darstellung des Codeïns besteht einfach in einer Methylirung des Morphins in alkalischer Lösung. Zu diesem Zwecke werden gleiche Molecule Morphin, Natriummethylat und Methyljodid in methylalkoholischer Lösung auf 60° erhitzt und das Reactionsproduct mit Aether ausgezogen[6]):

$$\underset{\text{Morphin}}{C_{17}H_{17}NO(OH)_2} + CH_3J + CH_3.OK$$
$$= \underset{\text{Codeïn}}{C_{17}H_{17}NO(OH).OCH_3} + KJ + CH_3.OH.$$

Bei der technischen Gewinnung des künstlichen Codeïns wird (nach Knoll) Morphin in alkoholischer Lösung mit Kaliumhydrat und der berechneten Menge Kaliummethylsulfat versetzt und das Gemisch einige Zeit im Sieden gehalten. Der Alkohol wird dann abdestillirt, Wasser zugefügt, das unveränderte Morphin mit Ammoniak ausgefällt und das Codeïn der Lösung mit Benzol entzogen[7]). In der letzten Zeit ist zur Methylirung des Morphins auch Diazomethan bezw. Nitrosomethylurethan, welches mit Alkali Diazomethan liefert, zur Anwendung gekommen[8]).

Die gewöhnlichen Krystalle des Codeïns enthalten ein Molecul Krystallwasser, aus wasserfreiem Aether scheiden sich aber kleine,

[1]) Compt. rend. 92, 1140, 1228 (1881); 93, 67, 217, 591 (1881). — [2]) Ann. Chem. Pharm. 222, 210 (1884). — [3]) Anderson, ibid. 77, 344 (1851). — [4]) Plugge, Rec. trav. chim. 6, 157 (1887). — [5]) Fouquet, Chem. Centralbl. *1897*, I, 342. — [6]) Grimaux, Ann. chim. phys. [5] 26, 274 (1882). — [7]) Guareschi, Alkaloide, S. 375. — [8]) Farbenfabr. Friedr. Bayer u. Co., Pat., Chem. Centralbl. *1897*, II, 656; *1898*, I, 812, 1224.

wasserfreie Krystalle ab. Die erstgenannten schmelzen bei 153°, die letzteren bei 155°. In Wasser ist das Codeïn leichter löslich als Morphin, so auch in Alkohol und Aether, von denen es leicht aufgenommen wird. Im wässerigen Ammoniak ist das Codeïn beträchtlich löslich, während Morphin sich darin nur spurenweise löst. Das Codeïn ist linksdrehend. Für die Lösung in 80 procentigem Alkohol fand Hesse[1]) $[\alpha]_j = -137{,}75°$.

Das chemische Verhalten des Codeïns stimmt natürlich mit dem des Morphins im wesentlichen überein. Oxydationsmittel, wie alkalische Permanganatlösung, bewirken tiefgehende Zersetzungen, wobei ein Theil des Stickstoffs als Ammoniak abgespalten wird. Beim Erwärmen mit Salzsäure oder Einwirkung von Phosphorpentachlorid entsteht durch Ersetzung der Hydroxylgruppe durch Chlor Chlorcodid, $CH_3O.C_{17}H_{17}ClNO$, und beim stärkeren Erhitzen mit Salzsäure Apomorphin, $HO.C_{17}H_{16}NO$. Durch Erwärmen des Codeïns mit Schwefelsäure oder Phosphorsäure bilden sich, wie es auch bei Morphin der Fall ist, polymere Basen (Dicodeïn, Tricodeïn, Tetracodeïn). Mit eisenoxydhaltiger Schwefelsäure giebt Codeïn eine blaue Lösung[2]). Zum Unterschiede von Morphin erzeugt Eisenchlorid, in eine Codeïnlösung gebracht, keine Blaufärbung. Wie das Morphin wirkt Codeïn stark narcotisirend.

Das Codeïn ist eine starke Base, die Lackmuslösung bläut und beständige, wohl krystallisirte Salze bildet. Das Hydrochlorid, $C_{18}H_{21}NO_3$, $HCl + 2H_2O$, krystallisirt in kurzen Nadeln, die sich in 20 Thln. Wasser lösen. Das Hydrojodid, $C_{18}H_{21}NO_3$, $HJ + H_2O$ (aus Alkohollösung), bezw. $2H_2O$ (aus wässeriger Lösung), ist ziemlich schwer löslich[3]). Es giebt Perjodide von der Zusammensetzung $C_{18}H_{21}NO_3.HJ.J_2$ und $C_{18}H_{21}NO_3.HJ.J_4$[4]). Das Sulfat, $(C_{18}H_{21}NO_3)_2.H_2SO_4 + 5H_2O$, krystallisirt in glänzenden Nadeln[5]). Das Acetat, $C_{18}H_{21}NO_3.C_2H_4O_2 + 2H_2O$, ist äusserst leicht löslich in Wasser, Alkohol und Aether.

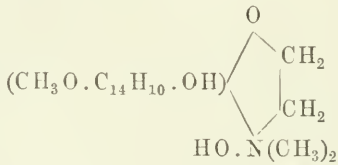
(191) Mit Methyljodid verbindet sich das Codeïn in alkoholischer Lösung bei gewöhnlicher Temperatur, rascher beim Erwärmen, zu Codeïnmethyljodid, $C_{18}H_{21}NO_3.CH_3J$, welches aus heissem Wasser mit $2H_2O$ krystallisirt[6]). Dasselbe entsteht auch direct aus Morphin, wenn dieses in alkalischer Lösung mit zwei Moleculen Methyljodid erhitzt wird[7]). Durch Silberoxyd oder durch Ueberführung des Jodids in das entsprechende Sulfat und dessen Behandlung mit Barytwasser entsteht das Codeïnmethylhydroxyd, $C_{18}H_{21}NO_3.CH_3.OH$, welches indessen sehr unbeständig ist, indem es schon beim Abdunsten seiner

[1]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. **176**, 191 (1875). — [2]) Lindo, Ber. deutsch. chem. Ges. **11**, 997 (1878). — [3]) Göhlich, Dissert., Marburg 1892. — [4]) Jörgensen, Journ. prakt. Chem. [2] **2**, 439 (1870). — [5]) How, Jahresber. 1855, S. 571. — [6]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. **222**, 215 (1884). — [7]) Grimaux, Compt. rend. **92**, 1140 (1881).

Lösung und noch leichter beim Erwärmen unter Abgabe von Wasser in eine Base, $C_{18}H_{20}NO_3(CH_3)$, Methylmorphimethin oder Methocodeïn übergeht [1]). Die Bildung dieser Base erfolgt auch leicht beim Erwärmen des Codeïnmethyljodids mit Kali- oder Natronlauge, wobei eine intermediäre Bildung der Ammoniumbase anzunehmen ist [2]):

$$\underset{\text{Codeïnmethylhydroxyd}}{C_{18}H_{21}NO_3.CH_3.OH} = \underset{\text{Methylmorphimethin}}{C_{18}H_{20}NO_3(CH_3)} + H_2O.$$

Diese Umwandlung der Ammoniumbase in Methylmorphimethin, welches ein tertiäres Amin ist, formulirt Knorr in folgender Weise:



$$= (CH_3O.C_{14}H_9.OH).O.CH_2.CH_2.N(CH_3)_2 + H_2O,$$

wonach die cyklische Stickstoffverkettung des Codeïns aufgespalten wird [3]).

Das Methylmorphimethin krystallisirt aus Alkohol und Aether in Prismen, aus kochendem Wasser in zarten Nadeln. Die ersteren sind wasserfrei, die letzteren enthalten 1 Mol. H_2O. Der Schmelzpunkt der Base liegt bei 118,5°. In kaltem Wasser ist sie unlöslich, von Aether wird sie in frisch gefälltem Zustande leicht aufgenommen. Die Lösung in concentrirter Schwefelsäure besitzt violette Farbe, welche beim Erwärmen königsblau wird (Hesse). Wird das Methylmorphimethin mit Essigsäureanhydrid auf 160 bis 200° erhitzt, so spaltet es sich in einen stickstofffreien Körper, welcher sich als das Acetat eines Methyldioxyphenanthrens (Morphols, s. S. 334) erwiesen hat und in eine Oxybase, Oxyäthyldimethylamin:

$$(CH_3O.C_{14}H_9.OH).O.CH_2.CH_2.N(CH_3)_2 = \underset{\text{Methyldioxyphenanthren}}{CH_3O.C_{14}H_8.OH} + \underset{\text{Oxyäthyldimethylamin}}{HO.CH_2.CH_2.N(CH_3)_2}.$$

Zugleich bildet sich aus der letzteren etwas Dimethylamin [4]). Nur etwa die Hälfte des Methylmorphimethins unterliegt dieser Spaltung. Die andere wird in Form einer Base zurückgewonnen, die eine optisch isomere des Methylmorphimetins ist und deswegen β-Methylmorphimethin genannt wird (s. unten).

In ähnlicher Weise verläuft die Reaction beim Erhitzen des Methyl-

---

[1]) Compt. rend. 93, 591 (1881). — [2]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. 222, 218 (1884). — [3]) Ber. deutsch. chem. Ges. 22, I, 1118 (1889). — [4]) O. Fischer und Vongerichten, Ber. deutsch. chem. Ges. 19, I, 792 (1886); Knorr, ibid. 22, I, 184, 1113 (1889).

morphimethins im Salzsäuregase auf 180°, jedoch wird hier auch Methylchlorid abgespalten [1]):

$$\begin{matrix} HO \\ CH_3O \end{matrix}\!\!\rangle C_{14}H_9 . O . C_2H_4 . N(CH_3)_2 + 2\,HCl$$

$$= \begin{matrix} HO \\ HO \end{matrix}\!\!\rangle C_{14}H_8 + Cl . C_2H_4 . N(CH_3)_2 + CH_3Cl + H_2O.$$

Dioxyphenanthren

Auch das Codeïnjodmethylat lässt sich direct beim Kochen mit Essigsäureanhydrid und Silberacetat spalten, wobei das Diacetat des Methylmorphols entsteht [2]).

Durch Erhitzen mit Zinkstaub liefert das Methylmorphomethin Phenanthren und zwar reichlicher, als unter den ähnlichen Umständen aus Morphin gewonnen wird [3]).

Als tertiäres Amin verbindet sich das Methylmorphimethin, und zwar sehr leicht, mit Methyljodid. Das in heissem Wasser leicht lösliche Jodmethylat, $(CH_3O . C_{16}H_{14}O_2) . N(CH_3)_3J$, schmilzt bei 245° [4]) und liefert eine Ammoniumbase, die sich beim Erhitzen zersetzt unter Bildung von Trimethylamin und einem Phenanthrenderivat (Morphenolmethyläther), $C_{15}H_{10}O_2$ [5]):

$$CH_3O . C_{14}H_9(OH) . O . C_2H_4 . N(CH_3)_3 . OH$$
$$= N(CH_3)_3 + C_2H_4 + 2\,H_2O + C_{14}H_7O(OCH_3).$$

Das β-Methylmorphimethin, $(CH_3O . C_{14}H_9 . OH) . O . C_2H_4 . N(CH_3)_2$, dessen Bildung aus seinen Isomeren beim Erhitzen mit Essigsäureanhydrid oder Salzsäure oben erwähnt wurde, ist ein Oel, welches die Polarisationsebene des Lichtes stark nach rechts dreht, während das schon beschriebene Methylmorphimethin (α-Verbindung) linksdrehend ist. Die beiden Methylmorphimethine sind also optisch isomer, aber da das Drehungsvermögen von sehr verschiedener Stärke ist, keine optischen Antipoden, woraus folgt, dass diese Basen zwei ungleiche asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten müssen. Auch durch längeres Kochen der α-Verbindung mit Alkali findet Umwandlung in die β-Verbindung statt. Das Jodmethylat der letzteren Base schmilzt bei 297°. Auch in anderer Hinsicht zeigen die beiden Isomeren Verschiedenheiten [6]). Wie aus seiner zuerst erwähnten Bildungsweise sich ergiebt, ist das β-Methylmorphimethin beständig gegen Essigsäureanhydrid, dagegen zerfällt seine Methylammoniumbase viel leichter und glatter

---

[1]) Knorr, Ber. deutsch. chem. Ges. 22, I, 1113 (1889); 27, I, 1147 (1894). — [2]) Fischer und Vongerichten, ibid. 19, I, 794 (1886). — [3]) Knorr, ibid. 27, I, 1148 (1898). — [4]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. 222, 224 (1884). — [5]) Knorr, Ber. deutsch. chem. Ges. 22, I, 183 (1889); Vongerichten, ibid. 29, I, 67 (1896). — [6]) Knorr, ibid. 27, I, 1144 (1894); Vongerichten, ibid. 32, I, 1047 (1899).

als die der α-Verbindung nach oben angeführter Gleichung in Trimethylamin und Morphenoläther [1]).

Während Codeïn sich nicht hydriren lässt, nimmt Methylmorphinmethin leicht zwei Atome Wasserstoff auf bei Einwirkung von Natrium auf die alkoholische Lösung der Base. Das Hydromethylmorphimethin, $(CH_3O.C_{14}H_{11}.OH).O.C_2H_4.N(CH_3)_2$, ist eine ölige Base, die nicht krystallisirt zu erhalten war. Sie liefert aber ein wohl krystallisirendes charakteristisches Jodmethylat, $C_{17}H_{19}O_3.N(CH_3)_3J$. Bemerkenswerth ist, dass das Dihydromethylmorphimethin unter den Bedingungen, bei welchen beim Methylmorphimethin Abspaltung stickstofffreier Producte erfolgt, keine Spaltung erleidet. Weder durch Behandlung der Base mit Essigsäureanhydrid, noch durch Erhitzen ihres Methylhydroxyds liess sich ein dem Morphol oder Morphenol entsprechendes Derivat gewinnen. Die Widerstandsfähigkeit gegen Essigsäureanhydrid konnte in der Weise erklärt werden, dass die Hydroverbindung ein Derivat des β-Methylmorphimethins ist. Dagegen giebt dies für das Verhalten des Methylhydroxyds der Base keine Erklärung, indem die entsprechende nicht hydrirte β-Verbindung sich leicht spaltet (s. oben). Sicher sind also die aufgenommenen Wasserstoffatome in nächster Beziehung zu jener Stelle im Molecul getreten, an welcher in der nicht hydrogenisirten Base Spaltung stattfindet [2]).

Codeïnjodäthylat, $C_{18}H_{21}NO_3.C_2H_5J$, entsteht beim Erhitzen der Componenten in Alkohollösung auf 100° und krystallisirt in feinen Nadeln [3]). Die bei Einwirkung von Silberoxyd erhaltene Base verwandelt sich beim Abdampfen der Lösung unter Wasserabspaltung in Aethylmorphimethin oder Aethocodeïn, $CH_3O.C_{14}H_{10}O.O.C_2H_4.N(CH_3)(C_2H_5)$, welches sich wiederum mit Methyljodid verbindet. Die dem so entstandenen Jodmethylat entsprechende Ammoniumbase zerfällt beim Erhitzen auf 130° in Morphenolmethyläther, $C_{15}H_{10}O_2$, und Dimethyläthylamin [4]) (s. oben).

Dicodeïnäthylenbromid, $(C_{18}H_{21}NO_3)_2.C_2H_4Br_2$, aus Codeïn und Aethylenbromid beim Erhitzen auf 100°, krystallisirt in Prismen und schmilzt bei 177 bis 179° [5]).

Aus Codeïn werden bei Einwirkung von Säureanhydriden nur Monoacylproducte gewonnen. Beim Erhitzen mit Essigsäure und Essigsäureanhydrid entsteht Acetylcodeïn, $CH_3O(C_{17}H_{17}NO)O.C_2H_3O$, das in hübschen Prismen anschiesst und bei 135,5° schmilzt [6]).

Methylmorphimethin (Methocodeïn, S. 344) liefert beim Erwärmen

---

[1]) Vongerichten, Ber. deutsch. chem. Ges. 31, I, 54 (1898). — [2]) Derselbe, ibid. 32, I, 1047 (1899). — [3]) How, Ann. Chem. Pharm. 88, 339 (1853). — [4]) Vongerichten und Schrötter, Ber. deutsch. chem. Ges. 15, I, 1484 (1882); Vongerichten, ibid. 29, I, 67 (1896). — [5]) Göhlich, Dissert. Marburg 1892; Beilstein, Handb. III, S. 905. — [6]) Wright, Journ. Chem. Soc. 27, 1031 (1874); Hesse, Ann. Chem. Pharm. 222, 212 (1884).

mit Essigsäureanhydrid auf 85° glatt ein Acetylderivat, Acetyl-α-Methylmorphimethin, $CH_3O(C_{16}H_{13}O)(O.C_2H_3O)N(CH_3)_2$, welches bei 66° schmilzt [1]), während bei höherer Temperatur eine Spaltung in Methyldioxyphenanthren und Oxyäthyldimethylamin stattfindet. Bei dieser Reaction wird ein Theil der Base isomerisirt (S. 344) und findet sich in dem Producte als Acetylverbindung, Acetyl-β-Methylmorphimethin, $CH_3O(C_{16}H_{13}O)(O.C_2H_3O)N(CH_3)_2$, welches amorph und rechtsdrehend ist, während die isomere α-Verbindung, wie das Methylmorphimethin selbst, die Polarisationsebene nach links dreht [2]).

Propionylcodeïn, $CH_3O.C_{17}H_{17}NO(O.C_3H_5O)$, aus Propionsäureanhydrid und Codeïn [3]), ist, wie auch das Butyrylcodeïn, $CH_3O.C_{17}H_{17}NO(O.C_4H_7O)$, amorph. Beide bilden aber krystallisirende Salze.

Benzoylcodeïn, $CH_3O.C_{17}H_{17}NO(O.C_7H_5O)$, krystallisirt aus Aetherlösung. Auch Bernsteinsäure und Camphersäure bilden beim Erhitzen mit Codeïn Acylderivate [4]).

Im Gegensatz zu Morphin lässt sich Codeïn direct chloriren, bromiren und nitriren. Wird Kaliumchlorat in eine erwärmte Lösung von Codeïnhydrochlorid eingetragen, so scheidet sich Chlorcodeïn, $C_{18}H_{20}ClNO_3$, in silberglänzenden Krystallen aus, die bei 170° schmelzen und in warmem Wasser schwer, in Alkohol leicht löslich sind [5]). Durch Bromwasser wird das Codeïn zunächst in ein schwer lösliches Bromcodeïndibromid übergeführt, welches aber allmählich wieder in Lösung geht, aus der sich beim Stehen das Hydrobromid des Bromcodeïns, $C_{18}H_{20}BrNO_3$, ausscheidet. Es krystallisirt mit $1^1/_2$ Mol. H_2O und schmilzt bei 161 bis 162°. Ueberschüssiges Bromwasser führt das Codeïn in ein amorphes Tribromderivat, $C_{18}H_{18}Br_3NO_3$, über. Dijodcodeïn, $C_{18}H_{19}J_2NO_3$, entsteht beim Versetzen einer concentrirten Lösung von salzsaurem Codeïn mit Chlorjod. Die Verbindung scheidet sich aus Alkohollösung in Krystallen aus.

Nitrocodeïn, $C_{18}H_{20}(NO_2)NO_3$, lässt sich durch Behandeln von Codeïn mit warmer verdünnter Salpetersäure gewinnen und bildet dünne, seidenglänzende Nadeln, die in Alkohol leicht löslich sind und bei 212 bis 214° schmelzen [6]).

Chlorcodid, $C_{18}H_{20}ClNO_3$. Chlorwasserstoffsäure wirkt auf Codeïn beim Erwärmen zunächst derart ein, dass eine Hydroxylgruppe durch Chlor ersetzt wird. In dieser Weise stellten Matthiessen und Wright das Chlorcodid dar [7]). Vongerichten untersuchte die Ein-

---

[1]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. **222**, 222 (1884). — [2]) Knorr, Ber. deutsch. chem. Ges. **27**, 1144 (1894). — [3]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. **222**, 212 (1889). — [4]) Beckett u. Wright, Journ. chem. soc. **28**, 15, 689 (1875). — [5]) Anderson, Ann. Chem. Pharm. **77**, 368 (1851). — [6]) Derselbe, ibid. **77**, 341 (1851); Vongerichten, ibid. **210**, 111, 114 (1881). — [7]) Ibid., Suppl. **7**, 364 (1870).

wirkung des Phosphorpentachlorids auf Codeïn und erhielt hierbei in der Kälte bei Gegenwart von Phosphoroxychlorid eine mit dem Chlorcodid gleich zusammengesetzte Verbindung [1]). Göhlich hat die Identität der zwei Chlorcodide erwiesen [2]). Es krystallisirt aus Ligroin in perlmutterglänzenden Blättchen vom Schmelzpunkt 148°. In Wasser und Alkalien unlöslich, wird es von Alkohol und Aether leicht aufgenommen. Wird das Chlorcodid mit Wasser auf 150° erhitzt, so wird Codeïn regenerirt. Alkoholische Kalilauge bewirkt beim Erwärmen eine Abspaltung von Chlorwasserstoff, wobei Apocodeïn entsteht, während rauchende Salpetersäure bei 140° das Chlorcodid in Apomorphin überführt (Matthiessen und Wright):

$$CH_3O.C_{17}H_{17}ClNO_2 = HCl + \underset{\text{Apocodeïn}}{CH_3O.C_{17}H_{16}NO}$$

$$CH_3O.C_{17}H_{17}ClNO_2 = CH_3Cl + \underset{\text{Apomorphin}}{HO.C_{17}H_{16}NO}.$$

Eine chlorreichere Base, $C_{18}H_{19}Cl_2NO_2$, erhielt Vongerichten, wenn ein Ueberschuss von Phosphorpentachlorid auf Codeïn einwirkte und für Abkühlung nicht gesorgt war. Sie krystallisirt aus Alkohol in Prismen vom Schmelzpunkt 196 bis 197° [3]).

Wird Codeïn mit Bromwasserstoffsäure erwärmt, so bildet sich unter anderen Producten Bromcodid, $C_{18}H_{20}BrNO_2$, eine in Aether lösliche, unbeständige Verbindung [4]).

Chlorbromcodid, $C_{18}H_{19}ClBrNO_2$, ist erhalten worden aus Bromcodeïn beim Behandeln mit Phosphorpentachlorid. Es schmilzt bei 131° [5]).

Wie das Morphin condensirt sich auch das Codeïn mit Formaldehyd, wobei Dicodeylmethan, $(C_{18}H_{20}NO_3)_2CH_2$, entsteht, ein firnissartiger Körper, der eine blau fluorescirende Lösung giebt [6]).

In Alkohollösung condensiren sich Codeïn und salzsaures p-Nitrosodimethylanilin zu Codeïnviolett, $C_{18}H_{21}NO_4.C_6H_4.N(CH_3)_2$, eine amorphe, goldkäferfarbige Masse, die Seide und Wolle direct färbt [7]).

Das dem Apomorphin entsprechende Apocodeïn, $CH_3O.C_{17}H_{16}NO$, bildet sich aus salzsaurem Codeïn durch Erhitzen mit Chlorzinklösung auf 170 bis 180° [8]), sowie aus dem Chlorcodid durch Einwirkung alkoholischer Kalilauge unter Druck [9]). Es ist ein in Wasser fast unlöslicher amorpher Körper, dessen leicht lösliches Hydrochlorid auch amorph ist.

Pseudocodeïn, $CH_3O.C_{17}H_{18}NO_2 + H_2O$, nennt Merck einen

---

[1]) Ann. Chem. Pharm. **210**, 107 (1881). — [2]) Dissert., Marburg 1892. — [3]) Vongerichten, Ann. Chem. Pharm. **210**, 109 (1881). — [4]) Wright, Jahresber. *1871*, S. 777. — [5]) Vongerichten, loc. cit. — [6]) Farbwerke vorm. Meister, Lucius u. Brüning, Pat., Chem. Centralbl. *1897*, I, 352. — [7]) Cazeneuve, Bull. soc. chim. [3] **6**, 905 (1891). — [8]) Matthiessen und Burnside, Ann. Chem. Pharm. **158**, 131 (1871). — [9]) Göhlich, Diss., Marburg 1892.

mit dem Codeïn gleich zusammengesetzten Körper, welcher als Nebenproduct bei der Darstellung des Apocodeïns erhalten wurde [1]). Wie Göhlich erwiesen hat [2]), ist er identisch mit dem von Anderson beschriebenen „amorphen" Codeïn, welches durch Einwirkung verdünnter oder mässig concentrirter Schwefelsäure auf Codeïn in der Wärme entsteht [3]). Das Pseudocodeïn krystallisirt aus Alkohol in Nadeln, aus Ligroïn in wasserfreien Warzen, die bei 178 bis 180° schmelzen, und liefert krystallisirende Salze. Wie das Codeïn enthält es eine Methoxylgruppe, giebt aber kein Acetylderivat (Göhlich).

Die polymeren Codeïne, Dicodeïn, $(C_{18}H_{21}NO_3)_2$, Tricodeïn, $(C_{18}H_{21}NO_3)_3$, und Tetracodeïn, $(C_{18}H_{21}NO_3)_4$, werden durch Erhitzen von Codeïn mit Phosphorsäure, Oxalsäure und Schwefelsäure erhalten. Bei der Anwendung von Phosphorsäure entsteht ein Gemisch aus Dicodeïn und Tetracodeïn, die durch Aether, in dem nur das erstere sich löst, getrennt werden können. Das Tricodeïn bildet sich auch beim Erhitzen von Codeïnhydrochlorid mit Chlorzink. Diese polymeren Codeïne sind amorphe Körper. Das Dicodeïn liefert ein krystallisirtes Hydrochlorid, die Salze der zwei anderen Basen sind amorph [4]). Lässt man Codeïn längere Zeit bei gewöhnlicher Temperatur auf zerriebenes, trockenes Codeïn einwirken, so bildet sich ein schwefelhaltiger Körper, Sulfocodid, welches wohl dem Sulfomorphid entspricht [5]).

Pseudomorphin, Dehydromorphin, $C_{34}H_{36}N_2O_6$.

(192) Schon im Jahre 1835 stellte Pelletier aus dem Opium eine Base dar, welche sich dem Morphin sehr ähnlich verhielt, jedoch auch solche Eigenschaften besass, welche keine Verwechselung der beiden Substanzen möglich machte [6]). Hesse erhielt diese Pseudomorphin genannte Base in grösserer Menge und reinerem Zustande, erkannte sie als ein oxydirtes Morphin und gab ihr die Formel $C_{17}H_{19}NO_4$ [7]). Gleiche Zusammensetzung nahm Schützenberger für ein Oxydationsproduct an, das er durch Einwirkung von Silbernitrit auf Morphinhydrochlorid erhielt und Oxymorphin nannte [8]). Polstorff erwies, dass dasselbe Product bei der Behandlung des Morphins in alkalischer Lösung mit schwachen Oxydationsmitteln (Kaliumferricyanid, Kaliumpermanganat) entsteht, und es gelang ihm, den Vorgang bei dieser Oxydation klarzulegen. Zwei Molecule Morphin verlieren je ein Wasserstoffatom und die Reste vereinigen sich zu der Verbindung:

---

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 24, Ref., S. 643 (1891). — [2]) Loc. cit. — [3]) Ann. Chem. Pharm. 77, 356 (1851); Armstrong, ibid. 159, 390 (1871). — [4]) Wright, Journ. chem. soc. 25, 506 (1872); 27, 107 (1874); Beckett und Wright, ibid. 28, 696 (1875). — [5]) Anderson, Ann. Chem. Pharm. 77, 357 (1852); Göhlich, Dissert., Marburg 1892. — [6]) Ann. Chem. Pharm. 16, 49 (1835). — [7]) Ibid. 141, 87 (1867); Suppl. 8, 267 (1871). — [8]) Chem. Centralbl. *1865*, 1088.

$$\begin{matrix} C_{17}H_{18}NO_3 \\ | \\ C_{17}H_{18}NO_3 \end{matrix},$$

welche als Oxydimorphin bezeichnet wurde [1]). Mit diesem ist das aus Opium erhaltene Pseudomorphin identisch. Donath bezeichnet die Base als Dehydromorphin [2]). Da nun das Morphin in ammoniakalischer Lösung rasch Sauerstoff absorbirt und hierbei Pseudomorphin liefert [3]), ist es wahrscheinlich, dass dieses nicht im Opium präexistirt, sondern sich erst bei der Darstellung des Morphins bildet [4]).

Bei der Trennung der Opiumalkaloide befindet sich das Pseudomorphin in dem Morphin- und Codeïnhydrochlorid. Wird die alkoholische Lösung dieser Salze mit einem kleinen Ueberschuss von Ammoniak versetzt, so wird Morphin gefällt, während das Pseudomorphin in Lösung bleibt. Die mit Salzsäure neutralisirte, von Alkohol befreite Lösung giebt nun mit Ammoniak einen voluminösen, vorzugsweise aus Pseudomorphin bestehenden Niederschlag. Zur Reinigung wird dieser in Essigsäure gelöst und mit Ammoniak versetzt, bis die Lösung nur noch ganz schwach sauer reagirt, wobei nur das Pseudomorphin gefällt wird.

Das Alkaloid krystallisirt aus verdünnter Ammoniaklösung, in der es sich bei mässiger Wärme ziemlich leicht löst, in Krusten oder losen Krystallen, die 3 Mol. H_2O enthalten und sich bei höherer Temperatur, ohne zu schmelzen, zersetzen. In Wasser, Alkohol und Aether, sowie auch in verdünnter Schwefelsäure ist das Pseudomorphin unlöslich, löst sich aber leicht in Kalilauge. Von warmem Ammoniak und namentlich von alkoholischem Ammoniak wird es, frisch gefällt, leicht gelöst. Das Pseudomorphin ist linksdrehend und zwar ist seine Rotationskraft grösser in alkalischer als in saurer Lösung. In einer stark alkalischen Lösung fand Hesse bei $p = 2$ $[\alpha]_j = -198{,}86^0$. Das Pseudomorphin wirkt nicht giftig. Es zeigt vielfach die gleichen Reactionen wie das Morphin, in anderen Fällen unterscheidet es sich aber davon [5]).

Das Hydrochlorid des Pseudomorphins, $C_{34}H_{36}N_2O_6$, 2 HCl, krystallisirt mit 2, 4 und 6 Mol. H_2O. In letztgenannter Form wird es erhalten, wenn eine essigsaure Lösung der Base mit Natriumchlorid versetzt wird. Erfolgt die Fällung in der Kälte, so enthält das Salz 8 Mol. H_2O. Es ist in Alkohol unlöslich, in Wasser schwer löslich. Das Sulfat, $C_{34}H_{36}N_2O_6 . H_2SO_4 + 6\,H_2O$, aus dem Hydrochlorid mit

---

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. **13**, 86 (1880); Broockmann und Polstorff, ibid. **13**, 88, 91 (1880); s. auch Vongerichten, Ann. Chem. Pharm. **294**, 209 (1897). — [2]) Journ. prakt. Chem. [2] **33**, 559 (1886). — [3]) Broockmann und Polstorff, Ber. deutsch. chem. Ges. **13**, 92 (1880); s. auch Nadler, Chem. Centralbl. *1873*, 675. — [4]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. **234**, 254 (1886). — [5]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. **141**, 87 (1867); **176**, 195 (1875); **222**, 234 (1884); **234**, 255 (1886).

Natriumsulfat gewonnen, lässt sich aus kochendem Wasser umkrystallisiren und enthält dann 8 Mol. H_2O [1]).

Wird Morphinmethyljodid mit Kaliumferricyanid oxydirt, so entsteht ein Oxyjodür, $CH_3J.C_{17}H_{18}NO_3.C_{17}H_{18}NO_3.CH_3.OH$, welches durch Auflösen in Jodwasserstoffsäure in Pseudomorphindimethyljodid, $C_{34}H_{36}N_2O_6 . 2CH_3J$, übergeht. Die entsprechende, aus dem Sulfat beim Behandeln mit Barytwasser erhaltene Base, Pseudomorphindimethylhydroxyd, $C_{34}H_{36}N_2O_6(CH_3 . OH)_2 + 7H_2O$, ist ein in heissem Wasser lösliches krystallinisches Pulver [2]).

Das Codeïn lässt sich nicht zu einem Dimethylpseudomorphin oxydiren. Wird aber das Pseudomorphin mit Methyljodid in Gegenwart von Methylalkohol und Natronlauge behandelt, so findet Methylirung statt, bemerkenswerther Weise bildet sich aber nur ein Monomethylpseudomorphin, $C_{34}H_{35}N_2O_5(OCH_3) + 7H_2O$, eine in Wasser unlösliche Base, die bei 257 bis 260° schmilzt. Sie ist, im Gegensatz zu Pseudomorphin, in verdünnter Natronlauge unlöslich und liefert mit Essigsäureanhydrid ein Triacetylderivat, während im Pseudomorphin vier Wasserstoffatome durch Acetyl ersetzbar sind. In Pseudomorphin sind also die vier Hydroxylgruppen der zwei Morphinmolecule noch vorhanden, obgleich eine von den sauren Hydroxylgruppen ihren Phenolhydroxylcharakter eingebüsst hat. Die Bildung des Pseudomorphins ist der Oxydation der Naphtole zu Binaphtolen völlig analog. Auch hier werden nur die freien Phenole, nicht die Aether derselben, in angeführter Weise oxydirt [3]).

Thebaïn, $C_{19}H_{21}NO_3$.

(193) Das Thebaïn wurde im Jahre 1835 von Thiboumery im Opium aufgefunden. Er nannte es Paramorphin und stellte für dasselbe die Formel $C_{17}H_{18}NO_3$ auf [4]). Kane führte die Benennung Thebaïn für die Base ein [5]). Die jetzt als richtig erkannte Zusammensetzung $C_{19}H_{21}NO_3$ wurde zuerst von Anderson ermittelt [6]) und Hesse bestätigte durch die Analyse einer Anzahl schön krystallisirter Salze des Thebaïns die Richtigkeit dieser Formel [7]).

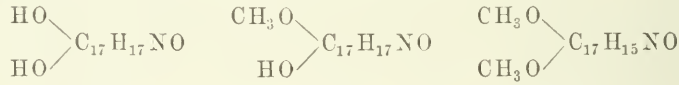
Die Menge des Thebaïns im Opium beträgt etwa 0,15 Proc. Bei der Bearbeitung des Opiums auf Alkaloide befindet sich das Thebaïn in der alkoholischen Mutterlauge des auskrystallisirten Narcotins und Papaverins. Die Lösung wird verdunstet, der Rückstand in heisser Essigsäure aufgenommen und die saure Lösung mit Bleiessig versetzt. Das Thebaïn bleibt hierbei in Lösung und kann, nach Entfernung des Bleis, durch Ammoniak gefällt werden (vergl. S. 291).

---

[1]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. 222, 239 (1884); Polstorff, Ber. deutsch. chem. Ges. 13, 87, 90 (1880). — [2]) Polstorff, loc. cit. — [3]) Vongerichten, Ann. Chem. Pharm. 294, 206 (1897). — [4]) Ibid. 16, 38 (1835). — [5]) Ibid. 19, 9 (1836). — [6]) Ibid. 86, 184 (1853). — [7]) Ibid. 153, 61 (1870).

Das Thebaïn krystallisirt aus Alkohol in silberglänzenden Blättchen, die bei 193° schmelzen. In Wasser ist es fast unlöslich, leicht löslich, namentlich beim Kochen, in Alkohol und Aether. In Alkalien löst es sich nicht, in Ammoniak nur wenig. Die Lösungen des Thebaïns sind linksdrehend. Bei 15° und $p = 2$ beträgt in alkoholischer Lösung $[\alpha]_j = -218{,}64°$ [1]). Von Mineralsäuren wird das Thebaïn leicht aufgenommen, es unterliegt aber in saurer Lösung leicht der Zersetzung, namentlich beim Erwärmen. Wird eine freie Salzsäure enthaltende Lösung von Thebaïnhydrochlorid zum Kochen erhitzt, so wird es in kurzer Zeit zersetzt, was sich dadurch kundgiebt, dass die gelbe Lösung mit Alkali eine im Ueberschuss desselben lösliche Fällung giebt. In concentrirter Schwefelsäure löst es sich mit tiefrother Farbe. Das Thebaïn wirkt auf den Organismus als tetanisirendes Gift.

Roser und Howard, welche das Alkaloid auf sein chemisches Verhalten zuerst näher untersuchten, haben gefunden, dass es zwei Methoxylgruppen enthält und sich als eine tertiäre Base verhält, indem es sich mit Alkyljodiden zu Jodalkylaten, die in Ammoniumhydroxyde überführbar sind, verbindet. Die genannten Forscher sprachen die Vermuthung aus, dass das Thebaïn mit dem Morphin und Codeïn nahe verwandt sei, wie folgende Formeln veranschaulichen [2]):



Morphin Codeïn Thebaïn

Die Versuche, hier durch Spaltung zu stickstofffreien Körpern, welche den aus Morphin und Codeïn erhaltenen Phenanthrenverbindungen (Morphole und Morphenole) entsprechen, zu gelangen, wurden erst mit dem sogenannten Thebenin, $C_{18}H_{19}NO_3$, welches bei Einwirkung von Salzsäure auf Thebaïn entsteht, vorgenommen. Durch Einwirkung von Kalilauge auf das Product aus Thebenin und Methyljodid wurde in der That eine glatte Spaltung desselben in Trimethylamin und eine Verbindung $C_{17}H_{14}O_3$, Thebenol, erzielt:

$$C_{20}H_{24}NO_3J + KOH = KJ + H_2O + N(CH_3)_3 + C_{17}H_{14}O_3.$$

Allein die Untersuchung des Thebenols führte nicht zu ganz günstigen Resultaten, jedoch wurde nachgewiesen, dass es bei der Zinkstaubdestillation und durch Reduction mit Jodwasserstoff und Phosphor Pyren liefert.

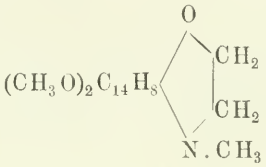
Wichtiger für die Erkenntniss der Zusammensetzungsverhältnisse des Thebaïns war, dass das Alkaloid selbst, wie auch sein Jodmethylat, beim Kochen mit Essigsäureanhydrid in das Acetylderivat eines Phenols, $C_{16}H_{14}O_3$, Thebaol, und Methyloxyäthylamin bezw. Dimethyloxyäthylamin, zerfällt:

---

[1]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. **153**, 61 (1870); **176**, 196 (1874). — [2]) Ber. deutsch. chem. Ges. **19**, I, 1596 (1886).

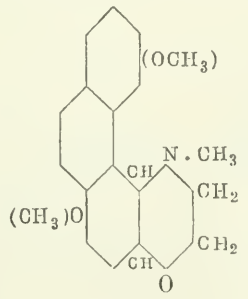
$$\underset{\text{Thebaïn}}{(CH_3O)_2C_{16}H_{12}O:N.CH_3} + H_2O$$
$$= \underset{\text{Thebaol}}{(CH_3O)_2C_{14}H_7.OH} + CH_3.NH.CH_2.CH_2.OH.$$

Diese Spaltung des Thebaïns ist ganz analog derjenigen, welche beim Abbau des Morphins und Codeïns beobachtet worden ist, weshalb eine gleichartige Constitution sehr wahrscheinlich ist. Aus der Bildung des Methyloxyäthylamins und Thebaols, und in Anbetracht der tertiären Natur des Thebaïns, ergiebt sich folgende Formel als Ausdruck für seine Constitution:



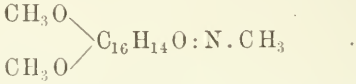
welche sich an die Formel für das Morphin anlehnt und das Thebaïn als Derivat eines Dihydrophenanthrens erscheinen lässt.

Das Thebaol lässt sich in der That durch Zinkstaubdestillation in Phenanthren überführen und durch Oxydation mit Chromsäure in ein Chinon, Thebaolchinon, $(CH_3O)_2(OH)C_{14}H_6O_2$, verwandeln, welches offenbar ein Derivat des Phenanthrenchinons ist. Es giebt die für Orthochinone charakteristische Reaction, mit Orthodiaminen unter Abspaltung von 2 Mol. Wasser zusammenzutreten. Durch weitere Oxydation des Chinons bildet sich o-Methoxyphtalsäure, woraus hervorgeht, dass die Methoxylgruppen des Thebaols und Thebaïns in verschiedenen und zwar in den beiden endständigen Gruppen des Phenanthrencomplexes sich befinden. Auf Grund der Gesammtuntersuchungen über die Spaltungsproducte des Thebaïns, über das Thebenin u. s. w., gelangt Freund zur folgenden Constitutionsformel für dieses Alkaloid:

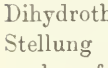
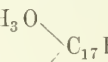


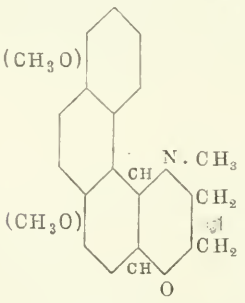
wobei jedoch die Stellung der Methoxylgruppen in den zwei Benzolkernen, sowie auch die der additionellen Wasserstoffatome unbestimmt bleibt. Das Thebaïn wäre also ein Dihydrophenanthrenderivat, in dem der Methyloxyäthylaminrest, —O . CH_2 . CH_2 . N(CH_3)—, eingetreten ist.

Bei Behandlung mit Natrium und Alkohol nimmt das Thebaïn zwei Atome Wasserstoff auf. Das Dihydrothebaïn:

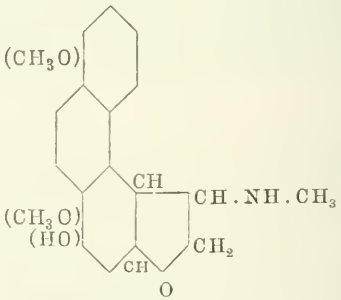


besitzt die Zusammensetzung eines Dimethyläthers des Morphins oder Methyläthers des Codeïns, kann aber, seinem Verhalten nach, nicht als ein solcher angesehen werden. Ob die Verschiedenheit der Körper der Dihydrothebaïngruppe und der Morphingruppe nur auf die verschiedene Stellung der zwei Hydroxylgruppen zurückzuführen ist, oder ob sie auch auf eine verschiedene Anlagerungsweise des Sauerstoffstickstoffringes oder einer anderen Vertheilung der additionellen Wasserstoffatome beruht, lässt sich vorläufig nicht ermitteln.

Wie schon erwähnt wurde, geht das Thebaïn beim Erwärmen mit wässeriger Salzsäure unter Abspaltung einer Methylgruppe in Thebenin,  , über, während die Einwirkung der Säure in methylalkoholischer Lösung zu Methebenin,  , führt, welches mit dem Thebaïn isomer ist und auch durch Methylirung des Thebenins erhalten werden kann. Während Thebaïn eine tertiäre Base ist, sind Thebenin und Methebenin, wie ihr Verhalten zu Methyljodid zeigt, secundäre Basen. Sie verhalten sich ganz anders als Thebaïn und können in dieses nicht wieder übergeführt werden, sind also jedenfalls anders constituirt als dieses. Freund formulirt den Uebergang des Thebaïns in Methebenin bezw. Thebenin in folgender Weise:

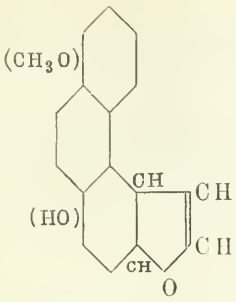


Thebaïn



Methebenin (Thebenin)

Nach dieser Auffassung lagert sich also der Oxazinring in einen Furanring um und der tertiär gebundene Stickstoff geht in secundär gebundenen über. Das Thebenol (s. S. 352) wäre dann als ein combinirtes Phenanthren- und Furanderivat anzusehen und der Uebergang desselben in Pyren bei Einwirkung von Jodwasserstoff und Phosphor ist leicht verständlich:



Thebenol

Pyren

Der Abbau des Thebaïns zu Pyren lässt erkennen, dass der Oxazinring an einem endständigen Benzolkern angegliedert ist.

Wird Thebaïn mit concentrirter Salzsäure in zugeschmolzenen Röhren im Wasserbade erwärmt, so bildet sich unter Abspaltung einer Methylgruppe das mit dem Thebenin isomere sogenannte Morphothebaïn, $\begin{matrix}CH_3O\\HO\end{matrix}\!\!>\!C_{16}H_{12}ON.CH_3$, bei dessen Bildung jedenfalls eine innere Umlagerung stattgefunden hat. Es ist nämlich, im Gegensatz zu Thebaïn, eine sehr beständige Verbindung und lässt sich nicht spalten (s. unten) und auch nicht in Thebenin überführen [1]).

Das Thebaïn ist eine starke Base und bildet leicht Salze, von denen mehrere gut krystallisiren. Jedoch sind sie bei Gegenwart freier Säure leicht veränderlich. Wird Thebaïn mit kochendem Wasser übergossen und verdünnte Salzsäure zugebracht, bis sich fast Alles gelöst hat, so scheidet sich beim Verdunsten der Lösung das Thebaïnhydrochlorid, $C_{19}H_{21}NO_3.HCl + H_2O$, in grossen Prismen ab. Seine Lösung wird allmählich gelb, namentlich beim Kochen. Neutrales Thebaïnoxalat, $(C_{19}H_{21}NO_3)_2, C_2H_2O_4 + 6H_2O$, wird durch Sättigung der Base in alkoholischer Lösung mit Oxalsäure erhalten. Saures Thebaïntartrat, $C_{19}H_{21}NO_3, C_4H_6O_4 + H_2O$, durch Auflösen der Base in Weinsäure gewonnen, ist in kaltem Wasser schwer, in kochendem leichter löslich [2]).

Thebaïnmethyljodid, $C_{19}H_{21}NO_3.CH_3J$, wird durch kurzes Erwärmen von Thebaïn, in Methylalkohol gelöst, mit Methyljodid dargestellt. Aus Alkohol krystallisirt es in derben, alkoholhaltigen Prismen, die in Wasser ziemlich löslich sind [3]). Durch Erhitzen mit Essigsäureanhydrid wird das Alkylat in Acetylthebaïn und Dimethyloxyäthylamin gespalten (vergl. S. 352):

---

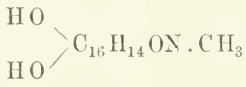
[1]) Freund, Michaels und Göbel, Ber. deutsch. chem. Ges. 30, II, 1357 (1897); Freund und Holthof, ibid. 32, I, 168 (1899); s. a. Knorr, ibid. 32, I, 745 (1899). — [2]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. 153, 63 (1870). — [3]) Howard, Ber. deutsch. chem. Ges. 17, I, 532 (1884).

$$(CH_3O)_2C_{16}H_{12}O:N(CH_3)_2J + (CH_3.CO)_2O + H_2O$$
$$= \underset{\text{Acetylthebaol}}{(CH_3O)_2C_{14}H_7.O.CO.CH_3} + \underset{\text{Dimethyloxyäthylamin}}{(CH_3)_2N.CH_2.CH_2.OH} + HJ + C_2H_4O_2$$

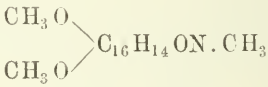
Wird die Spaltung mit Kaliumhydroxyd vorgenommen, so bildet sich als basisches Spaltungsproduct Tetramethyläthylendiamin, wahrscheinlich secundär aus Dimethyloxyäthylenamin entstanden [1]).

Thebaïnäthyljodid, $C_{19}H_{21}NO_3.C_2H_5J$, in gleicher Weise wie die Methylverbindung erhalten, krystallisirt in feinen Nadeln [2]).

Dihydrothebaïn, $C_{19}H_{23}NO_3$. Wegen der leichten Zersetzbarkeit des Thebaïns in saurer Lösung kann die Hydrirung nur in alkalischer Lösung stattfinden, und zwar nimmt das Alkaloid bei Behandlung mit Natrium und Alkohol zwei Atome Wasserstoff auf. Das so erhaltene Dihydrothebaïn ist mit dem unbekannten Dimethyläther des Morphins gleich zusammengesetzt:



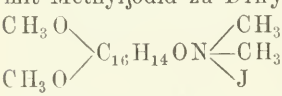
Morphin



Dihydrothebaïn

ist aber mit völliger Sicherheit nicht als ein solches anzusehen. Mit Wasser mehrmals verrieben und aus wenig Benzol krystallisirt, wird das Dihydrothebaïn in nierenförmigen Krystallaggregaten erhalten, die, nochmals aus Benzol-Ligroin umkrystallisirt, den Schmelzpunkt 154° zeigen. In Alkohol und Benzol ist die Substanz leicht löslich, in Wasser unlöslich. Von Alkali wird sie in geringer Menge unverändert aufgenommen.

In alkoholischer Lösung verbindet sich die Reductionsbase leicht mit Methyljodid zu Dihydrothebaïnjodmethylat,



, die aus Wasser mit 3 Mol. H_2O und aus Alkohol mit 1 Mol. Krystallalkohol krystallisirt. Gegen Alkali ist das Jodmethylat verhältnissmässig beständig, von verdünnten Säuren wird es aber leicht verändert. Durch kurzes Aufkochen mit wässeriger schwefliger Säure wird es in das Hydrojodid einer mit Dihydrothebaïn isomeren Base, Isodihydrothebaïn, $\begin{matrix}CH_3O\\HO\end{matrix}\!>\!C_{16}H_{13}O.N(CH_3)_2$, umgewandelt. Die aus dem Hydrojodid mit Ammoniak freigemachte Base schmilzt bei 138° und vereinigt sich wieder mit Methyljodid glatt zu einem Jodmethylat, $\begin{matrix}CH_3O\\HO\end{matrix}\!>\!C_{16}H_{13}O.N(CH_3)_3J$, welches beim Kochen mit Alkali Trimethylamin abspaltet.

[1]) Freund, Ber. deutsch. chem. Ges. **30**, II, 1364, 1384 (1897). — [2]) Howard, ibid. **17**, I, 532 (1884).

Von Säuren wird das Dihydrothebaïn schon in der Kälte tiefgehend zersetzt. Bei Anwendung ganz verdünnter kalter Salzsäure ist hierbei in geringer Menge eine Base erhalten worden, die nach der Formel $\begin{matrix}CH_3O\\HO\end{matrix}\!\!>\!C_{16}H_{14}ON.CH_3$ zusammengesetzt zu sein scheint und dementsprechend Isocodeïn genannt worden ist [1]).

Thebenin und Derivate.

(194) Thebenin, $C_{18}H_{19}NO_3$. Durch kurzes Erhitzen von Thebaïn mit verdünnter Salzsäure erhielt Hesse eine Base, die er Thebenin nannte und als Isomeres vom Thebaïn betrachtete [2]). Freund hat aber gefunden, dass diese Auffassung irrthümlich war. Die beiden Verbindungen sind nicht isomer, sondern es findet beim Uebergang des Thebaïns in Thebenin Abspaltung einer Methylgruppe statt nach folgender Gleichung [3]):

$$\begin{matrix}CH_3O\\CH_3O\end{matrix}\!\!>\!C_{17}H_{15}NO + HCl = \begin{matrix}HO\\CH_3O\end{matrix}\!\!>\!C_{17}H_{15}NO + CH_3Cl.$$

Zur Darstellung der Base wird Thebaïn mit Salzsäure vom spec. Gew. 1,07 etwa zwei Minuten im Sieden gehalten und dann gut abgekühlt. Die ausgeschiedene gelbe Masse wird aus heissem Wasser umkrystallisirt, wobei reines Thebeninhydrochlorid erhalten wird. Die aus dem Hydrochlorid mit Natriumsulfit abgeschiedene freie Base ist amorph, in Aether und Benzol unlöslich, in kochendem Alkohol schwer löslich. Von Kalilauge wird Thebenin leicht aufgenommen und die Lösung färbt sich an der Luft bald dunkelbraun. Ueberhaupt wird das Thebenin bei Gegenwart von Alkali sehr leicht oxydirt, weshalb man die Base aus ihren Salzen durch Ammoniak, Soda u. s. w. nicht farblos ausfällen kann. In concentrirter Schwefelsäure löst sich das Thebenin mit blauer Farbe, während Thebaïn unter gleichen Umständen eine rothe Färbung erzeugt.

Von den Salzen der Base sind ausser Thebeninhydrochlorid, $C_{18}H_{19}NO_3.HCl + 3H_2O$, welches in schwach gelb gefärbten, in Wasser schwer löslichen Blättern krystallisirt, das Thebeninsulfat, $(C_{18}H_{19}NO_3)_2.H_2SO_4 + H_2O$ und Thebeninoxalat, $(C_{18}H_{19}NO_3)_2.C_2H_2O_4 + H_2O$, dargestellt worden. Beide sind in kaltem Wasser fast gar nicht löslich [4]).

Während Thebaïn eine tertiäre Base ist, so geht aus dem Verhalten des Thebenins hervor, dass dieses secundärer Natur ist. Wird

[1]) Freund u. Holthof, Ber. deutsch. chem. Ges. 32, 1, 175, 192 (1899). — [2]) Ann. Chem. Pharm. 153, 69 (1870). — [3]) Ber. deutsch. chem. Ges. 30, II, 1357 (1897). — [4]) Hesse, loc. cit.; Freund u. Michaels, Ber. deutsch. chem. Ges. 30, II, 1375 (1897).

es nämlich mit Methyljodid behandelt, so erhält man nicht ein durch einfache Addition entstandenes Jodmethylat, sondern es findet zugleich Ersatz eines Wasserstoffatoms statt. Die Reaction verläuft nach der Gleichung:

$$2\,C_{17}H_{15}O_3.NH.CH_3 + 2\,CH_3J = C_{17}H_{15}O_3.N(CH_3)_3J + C_{17}H_{15}O_3.NH.CH_3.HJ$$

Thebeninmethinmethyljodid.

Das so gewonnene Thebeninmethinmethyljodid zerfällt beim Kochen mit Alkali in Trimethylamin und Thebenol:

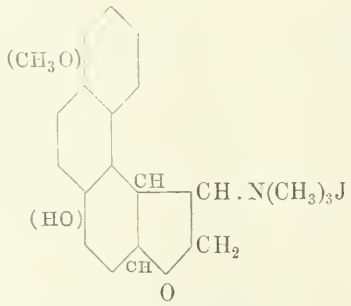
$$C_{17}H_{15}O_3.N(CH_3)_3J + KOH = KJ + H_2O + N(CH_3)_3 + C_{17}H_{14}O_3.$$

Eine ähnliche Spaltung erleidet das aus Thebenin und Aethyljodid erhaltene Additionsproduct, wobei als basisches Spaltungsproduct Methyldiäthylamin auftritt. Es muss also das Jodalkylat die Zusammensetzung $C_{17}H_{15}O_3.N(CH_3)(C_2H_5)_2J$ besitzen, woraus mit Bestimmtheit hervorgeht, dass die eingetretene Alkylgruppe am Stickstoff haftet und das Thebenin somit secundär ist.

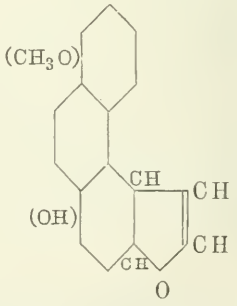
Damit steht auch in Uebereinstimmung, dass es sich mit Phenylsenföl leicht zu Thebenylphenylthioharnstoff, $CS\langle^{NH.C_6H_5}_{N.C_{18}H_{15}O_3}$, verbindet.

Das durch Kochen mit Essigsäureanhydrid aus Thebenin erhaltene Acetylproduct besitzt die Zusammensetzung $C_{18}H_{16}NO_3(C_2H_3O)_3$. Durch Verseifen desselben lässt sich Thebenin nicht wiedergewinnen.

Wie aus dem angeführten ersichtlich ist, findet beim Uebergang des Thebaïns in Thebenin nicht nur eine Abspaltung eines am Stickstoff gebundenen Methyls statt, sondern der im Thebaïn erhaltene Complex $C_{17}H_{15}NO$ erfährt gleichzeitig eine Isomerisirung, welche nach Freund darin besteht, dass der Oxazinring sich in einen Furanring verwandelt (s. S. 354). Die Spaltung des Thebeninmethinmethyljodids in Trimethylamin und Thebenol wäre dann in folgender Weise zu formuliren:



Thebeninmethinmethyljodid

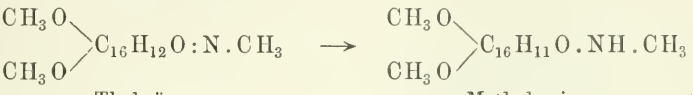


Thebenol

$+ N(CH_3)_3 + HJ.$

Dass das Thebenol beim Erhitzen mit Zinkstaub in Pyren übergeht, wurde schon oben erwähnt (s. S. 354) [1]).

Methebenin, $C_{19}H_{21}NO_3$, ist ein Zwischenproduct bei der Umwandlung des Thebaïns in Thebenin und mit dem erstgenannten isomer. Bei seiner Bildung findet keine Methylabspaltung statt, sondern die Reaction erstreckt sich nur auf den tertiär-basischen Complex $C_{17}H_{15}NO$ des Thebaïns, welcher in schon angeführter Weise zu einem secundär-basischen isomerisirt wird:



Thebaïn Methebenin.

Das Methebenin entsteht, wenn Thebaïn mit methylalkoholischer Salzsäure erwärmt wird, und zwar wird es als Hydrochlorid im krystallisirten Zustande erhalten. Aus der wässerigen Lösung dieses Salzes wird durch Natronlauge, Soda und Ammoniak die unlösliche Base gefällt, welche anscheinend krystallinisch ist und bei 165 bis 167° schmilzt. Durch wässerige Salzsäure wird das Methebenin in Thebenin verwandelt und andererseits lässt sich dieses durch methylalkoholische Salzsäure in Methebenin überführen, woraus klar hervorgeht, dass das Methebenin der Methyläther des Thebenins ist. Dementsprechend ist es auch unlöslich in Alkalien.

Mit Methyljodid liefert das Methebenin Methebeninmethinmethyljodid, $(CH_3O)_2C_{16}H_{11}O.N(CH_3)_3J$, welches ganz analog dem aus Thebenin erhaltenen Jodmethylat durch Kalilauge in Trimethylamin und Methebenol, $(CH_3O)_2C_{16}H_{10}O$, gespalten wird.

Bei Einwirkung äthylalkoholischer Salzsäure auf Thebaïn entsteht das Hydrochlorid des Aethebenins, $\begin{matrix}CH_3O\\C_2H_5O\end{matrix}\!\!>\!C_{16}H_{11}O.NH.CH_3$, indem also eine Methoxylgruppe durch eine Aethoxylgruppe ersetzt wird. Das Hydrochlorid ist krystallisirt, die freie Base amorph und in Alkalien unlöslich. Das durch Behandlung mit Methyljodid erhaltene Aethebeninmethinmethyljodid, $(CH_3O)(C_2H_5O)C_{16}H_{11}O.N(CH_3)_3J$, unterliegt beim Kochen mit Alkali einer Spaltung in Trimethylamin und Aethebenol (vergl. S. 352), welches letztere auch durch Aetherificirung aus Thebenol gewonnen werden kann.

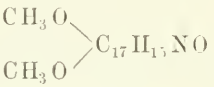
In gleicher Weise wird, durch Behandlung des Thebaïns mit propylalkoholischer Salzsäure, das Prothebenin, $\begin{matrix}CH_3O\\C_3H_7O\end{matrix}\!\!>\!C_{16}H_{11}O.NH.CH_3$, als Hydrochlorid gewonnen. Als Propyläther des Thebenins entsteht es auch aus diesem unter ähnlichen Umständen. Es verhält sich den

[1]) Freund u. Michaels, Ber. deutsch. chem. Ges. 30, II, 1357 (1897).

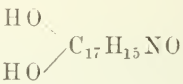
vorgenannten Verbindungen ganz analog auch in Bezug auf Spaltung des Jodmethylats. Sämmtliche Alkylthebenine liefern mit Essigsäureanhydrid erwärmt Diacetylproducte [1]).

Morphothebaïn, $C_{18}H_{19}NO_3$.

(195) Durch Einwirkung starker concentrirter Chlorwasserstoff- oder Bromwasserstoffsäure auf Thebaïn gewann Howard eine Base, für die er die Zusammensetzung $C_{17}H_{17}NO_3$ ermittelte, und welche er als die dem Thebaïn zu Grunde liegende Dihydroxylverbindung ansprach und als Morphothebaïn bezeichnete [2]):



Thebaïn



Morphothebaïn

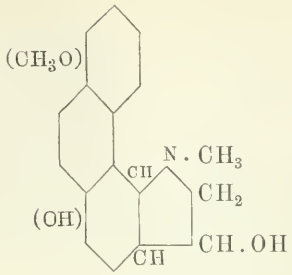
Freund aber erwies, dass die Base die Formel $C_{18}H_{19}NO_3$ besitzt, und also mit dem Thebenin isomer ist, indem auch hier nur eine Methylgruppe abgespalten worden ist. Da nun Morphothebaïn tertiärer Natur ist, könnte es möglicher Weise als ein Zwischenproduct bei dem Uebergang des Thebaïns in Thebenin betrachtet werden. Dies ist indessen nicht der Fall, denn das Morphothebaïn lässt sich weder in Thebenin überführen, noch in Thebaïn zurückverwandeln.

Zur Darstellung des Morphothebaïns wird Thebaïn mit reiner concentrirter Chlorwasserstoffsäure oder mit starker Bromwasserstoffsäure im zugeschmolzenen Rohre auf dem Wasserbade erhitzt. Es werden hierbei die wohlkrystallisirten Salze der Base erhalten, aus deren Lösungen das freie Morphothebaïn mit Sodalösung gefällt wird. Aus Methylalkohol krystallisirt dieses in kleinen wohl ausgebildeten Prismen, die bei 192 bis 193° schmelzen. Die in Methylalkohol und Benzol schwer lösliche, in Xylol leichter lösliche Base wird von Natronlauge leicht aufgenommen. Mit concentrirter Schwefelsäure giebt sie keine Farbenreaction. Mit Essigsäureanhydrid erhitzt, liefert sie ein Triacetylmorphothebaïn, $C_{18}H_{16}NO_3(C_2H_3O)_3$, vom Schmelzpunkt 193 bis 194°. Als tertiäre Base vereinigt sich das Morphothebaïn direct zu Morphothebaïnjodmethylat, $(HO)(CH_3O)C_{16}H_{12}O:N(CH_3)_2J$, welches sich in verdünntem Alkali unverändert auflöst und auch beim Kochen mit concentrirtem Alkali nicht Amin abspaltet, wodurch es sich wesentlich von den Jodmethylaten des Thebaïns und Thebenins unterscheidet.

Der Complex $C_{16}H_{12}NO$ ist also jedenfalls in Morphothebaïn ganz anders als in den genannten Basen constituirt. Freund stellt für das Morphothebaïn folgende Formel auf:

---

[1]) Freund u. Holthof, Ber. deutsch. chem. Ges. 32, I, 168 (1899). — [2]) Ibid. 17, I, 527 (1884).



Bei der Einwirkung von Essigsäureanhydrid (s. oben) würde eine Aufspaltung des Pyrrolringes stattfinden, weshalb ein Triacetylderivat entsteht [1]).

Knorr formulirt die Bildung und Zusammensetzung des Morphothebaïns, wie auch des Thebenins, in etwas anderer Weise als Freund, indem er die diesbezüglichen Umwandlungen des Thebaïns auf die Neigung dihydrirter aromatischer Systeme in wasserstoffärmere, aromatische Systeme überzugehen, zurückführt [2]).

Uebrige Opiumalkaloide.

(196) Ausser den oben besprochenen Opiumbasen giebt es eine Anzahl Alkaloide, die aus Opium isolirt wurden, aber nur in ganz geringer Menge vorhanden sind und deswegen nicht eingehender untersucht werden konnten. Die meisten dieser Basen, wie Codamin, Laudanin, Laudanidin, Laudanosin, Mekonidin, Lanthopin, Cryptopin u. s. w. sind von Hesse dargestellt worden. Sie befinden sich theils in der alkalischen Lösung, welche gewonnen wird, wenn der wässerige Opiumauszug mit Soda oder Kalk gefällt wird, theils auch im Niederschlage und können durch eine von Hesse ausgearbeitete Methode von den übrigen Opiumbasen und von einander getrennt und abgeschieden werden [3]).

Einige dieser Basen, Laudanin, Laudanidin, Codamin und Laudanosin, stehen wahrscheinlich in naher Beziehung zu einander. Die drei erstgenannten besitzen die gleiche empirische Zusammensetzung $C_{20}H_{25}NO_4$, das Laudanosin enthält ein Kohlenstoffatom und zwei Wasserstoffatome mehr im Molecule, besitzt also die Formel $C_{21}H_{27}NO_4$. Das Codamin enthält zwei, Laudanin und Laudanidin drei und Laudanosin vier Methoxylgruppen. Die drei erstgenannten sind zugleich Phenole, weshalb Hesse ihre Zusammensetzung folgendermaassen formulirt:

[1]) Freund und Holthof, Ber. deutsch. chem. Ges. 32, I, 173, 188 (1899). — [2]) Ibid. 32, I, 745 (1899). — [3]) Ann. Chem. Pharm. 153, 47 (1870); Suppl. 8, 272 (1872); Ber. deutsch. chem. Ges. 3, 693 (1871).

Codamin	$C_{18}H_{18}NO(HO)(OCH_3)_2$
Laudanin	$C_{17}H_{15}N(OH)(OCH_3)_3$
Laudanidin	$C_{17}H_{15}N(OH)(OCH_3)_3$
Laudanosin	$C_{17}H_{15}N(OCH_3)_4$.

Laudanin ist inactiv, Laudanidin linksdrehend, Laudanosin rechtsdrehend. Das erstgenannte Alkaloid ist wohl als eine racemische Verbindung anzusehen und Laudanidin anscheinend durch Spaltung aus diesem entstanden, während das Laudanosin den Methyläther des zweiten, rechtsdrehenden Componenten vorstellt [1]).

Kauder hat die relative Menge einiger dieser seltenen Basen im Opium bestimmt und fand das Verhältniss — die Menge des Laudanosins als 1 angenommen — folgendermaassen: Laudanosin 1, Tritopin 2, Protopin 3,5, Laudanin 20, Cryptopin 70 [2]).

Codamin, $C_{20}H_{25}NO_4$. Wird der wässerige Opiumauszug mit Soda oder Kalk gefällt und die alkalische Lösung mit Aether ausgeschüttelt, so gehen verschiedene der seltenen Opiumalkaloide in diesen über. Die Aetherlösung wird mit verdünnter Essigsäure behandelt und genau mit Ammoniak neutralisirt. Hierbei wird Lanthopin gefällt. Durch mehr Ammoniak werden die übrigen gelösten Basen abgeschieden. Wird der Niederschlag wieder in Aether gelöst und zur Krystallisation gestellt, so scheidet sich zuerst Laudanin, dann Codamin aus, welches durch Kochen mit verdünnter Schwefelsäure gereinigt wird. Es krystallisirt aus Aether in grossen Prismen vom Schmelzpunkt 121°. In kochendem Wasser ist die Base ziemlich leicht, in Alkohol sehr leicht löslich Frisch gefälltes Codamin wird von Alkalien leicht aufgenommen. Das Codamin ist eine starke Pflanzenbase. Alle seine Lösungen reagiren alkalisch. Die Codaminsalze mit Säuren sind amorph.

Laudanin, $C_{20}H_{25}NO_4$. Das in oben erwähnter Weise ausgeschiedene rohe Laudanin wird in Essigsäure gelöst und durch Natronlauge das beigemengte Cryptopin ausgefällt. Durch Zusatz von Ammoniumchlorid wird aus der Lösung Laudanin ausgeschieden und durch Umkrystallisiren aus Alkohol gereinigt. Es wird hierbei in Form von Prismen oder grossen Körnern erhalten und schmilzt bei 166°. In Aether ist es ziemlich schwer, in heissem Alkohol und in Chloroform leicht löslich. Reines Laudanin ist optisch inactiv. Durch Natronlauge wird es aus seinen Salzlösungen gefällt, löst sich aber im Ueberschuss des Fällungsmittels. In reiner, sowie in eisenoxydhaltiger concentrirter Schwefelsäure löst sich das Alkaloid mit schwach rosarother Färbung, beim Erwärmen wird die Flüssigkeit dunkelviolett. Es besizt ziemlich stark alkalische Eigenschaften und bildet Salze, die meistens

[1]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. 282, 208 (1894). — [2]) Arch. Pharm. 228, 419 (1890).

recht gut krystallisiren [1]). Nach Bestimmung von Goldschmidt enthält das Laudanin drei Methoxylgruppen. Bei seiner Oxydation mit Kaliumpermanganat entsteht Metahemipinsäure, welche auch ein Oxydationsproduct des Papaverins ist. Das Laudanin ist mit dem Tetrahydropapaverin isomer [2]).

Laudanidin, $C_{20}H_{25}NO_4$, ist dem rohen Laudanin beigemengt und war die Ursache der von Hesse zuerst angegebenen optischen Activität dieser Base. Durch Salzsäure können die beiden Basen von einander getrennt werden, indem das Laudaninhydrochlorid schwerer löslich ist. Das Laudanidin gleicht dem Laudanin bezüglich der Krystallform, der Löslichkeit in verschiedenen Mitteln und dem Verhalten zu Reagentien. Es schmilzt etwas höher, bei 177°, ist optisch activ und zwar linksdrehend. Bei $p = 5$ und $t = 15°$ in Chloroformlösung ist $[\alpha]_D = -87{,}8°$. Die Salze zeigen grosse Aehnlichkeit mit den Laudaninsalzen, nur das Hydrochlorid macht eine Ausnahme. Während das Laudaninsalz sich aus kochender wässeriger Lösung in kugeligen Aggregaten ausscheidet, bleibt das Laudanidinsalz beim Verdunsten der Lösung als amorphe Masse zurück, die allmählich strahlig-krystallinische Gestalt annimmt. Bei der Behandlung mit Jodwasserstoffsäure werden drei Methylgruppen abgespalten und Essigsäureanhydrid liefert eine Monoacetylverbindung, $C_{20}H_{24}NO_4(C_2H_3O) + H_2O$, die bei 98° schmilzt und in Alkali löslich ist [3]).

Laudanosin, $C_{21}H_{27}NO_4$, ist in der essigsauren Lösung nach der Narcotin-Papaverinkrystallisation (s. S. 290) neben Thebaïn und Cryptopin vorhanden und kann von diesen getrennt werden durch seine Leichtlöslichkeit in Aether und die Fähigkeit durch Jodkalium aus seinen Lösungen gefällt zu werden. Aus Benzol krystallisirt das Laudanosin in Nadeln, welche bei 89° schmelzen und in Alkali unlöslich sind. Die Base ist rechtsdrehend. Eine salzsaure wässerige Lösung zeigt bei $p = 2$ und $t = 22{,}5°$ $[\alpha]_D = +108{,}41$ [4]). Die Base enthält vier Methoxyle (s. S. 361).

Mekonidin, $C_{21}H_{23}NO_4$, wird aus dem wässerigen Opiumauszug in der Art gewonnen, dass der mit Soda oder Kalk erhaltene Niederschlag in Aether gelöst, die Lösung mit Essigsäure geschüttelt und in Natronlauge gegossen wird, wobei Thebaïn, Papaverin u. s. w. gefällt werden. Die mit Salzsäure neutralisirte und mit Ammoniak versetzte Lösung wird mit Chloroform ausgeschüttelt, wodurch Mekonin, neben Codeïn und Lanthopin (auch Laudanin) in Lösung gehen. Nach successiver Behandlung mit Essigsäure und Ammoniak, zur Entfernung des Lanthopins, Zusatz von Kalilauge und Behandlung mit Aether, wird

[1]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. 153, 53 (1870); Suppl. 8, 280 (1872). — [2]) Monatsh. Chem. 13, 691 (1892). — [3]) Hesse, Ann. Chem. Pharm. 282, 208 (1894). — [4]) Ibid. Suppl. 8, 280 (1872).

die rückständige Lösung mit Essigsäure versetzt und mit Kochsalz das Hydrochlorid des Mekonidins niedergeschlagen. Es bildet eine gelbliche amorphe Masse, die bei 58° schmilzt, in Alkohol, Aether und Natronlauge leicht löslich ist. Von Säuren wird es unter Rothfärbung leicht zersetzt.

Lanthopin, $C_{23}H_{25}NO_4$, dessen Trennung von Codeïn und Mekonidin oben erwähnt wurde, ist eine mikrokrystallinische Masse, kaum löslich in Alkohol und Aether, leicht löslich in Kalilauge. Es liefert krystallisirbare Salze [1]).

Cryptopin, $C_{21}H_{23}NO_5$, wurde schon im Jahre 1867 von T. und H. Smith im Opium aufgefunden. Es findet sich im Filtrate nach Abscheidung des Thebaïns als Tartrat und wird nach Zusatz von Ammoniak mit Natriumbicarbonat gefällt. Der Niederschlag wird in verdünnter Salzsäure gelöst und mit concentrirter Salzsäure gefällt. Die freigemachte Base wird in das schwer lösliche Oxalat übergeführt und mit Ammoniak zerlegt. Das Cryptopin krystallisirt aus kochendem Weingeist in mikroskopischen Prismen oder Tafeln und schmilzt bei 217°. In kaltem Alkohol ist es sehr schwer löslich und auch von Aether und Benzol wird es so gut wie gar nicht gelöst. Die Base ist optisch inactiv. Die Salze des Cryptopins krystallisiren, scheiden sich aber anfangs gallertartig aus. Das Hydrochlorid ist leicht, das Oxalat schwer löslich in Wasser. Bei Behandlung mit Salpetersäure wird das Cryptopin in Nitrocryptopin, $C_{21}H_{22}(NO_2)NO_5$, ein dunkelgelbes Pulver, übergeführt [2]).

Das Protopin, $C_{20}H_{19}NO_5$ (Maleyin), welches dem Cryptopin bei der Abscheidung beigemengt ist, wurde nicht nur im Opium, sondern auch in anderen Pflanzensecreten aufgefunden und wird in Zusammenhang mit Chelidonin beschrieben [3]).

Tritopin, $C_{42}H_{54}N_2O_7$, von Kauder im Opium entdeckt, wird vom Cryptopin und Protopin vermittelst des sauren Oxalats, welches leicht löslich ist, getrennt. Es ist in Chloroform leicht, in Aether schwierig löslich. Aus Alkohol krystallisirt es in Prismen vom Schmelzpunkt 182°. Aus seinen Salzlösungen ist das Alkaloid mit Ammoniak fällbar, der Niederschlag löst sich aber in Natronlauge. Die Base ist zweisäurig. Das schön krystallisirende Hydrojodid besitzt die Zusammensetzung $C_{42}H_{54}N_2O_7 . 2HJ + 4H_2O$. Das Tritopin ist vielleicht als ein Desoxylaudanosin aufzufassen in dem Sinne, dass durch Austritt von einem Atom Sauerstoff aus 2 Mol. Laudanosin das Tritopin hervorgeht [4]).

Xanthalin, $C_{37}H_{36}N_2O_9$, das jüngst entdeckte unter den Opium-

[1]) Hesse, Ann. Chem. Pharm., Suppl. 8, 280 (1872). — [2]) Pharm. Journ. Trans. [27] 8, 595, 716 (1867). — [3]) Hesse, Ann. Chem. Pharm., Suppl. 8, 318 (1871). — [4]) Arch. Pharm. 228, 119 (1890).

basen, findet sich in den Mutterlaugen, welche nach Krystallisation der rohen Hydrochloride von Morphin und Codeïn bleiben, und wird aus denselben mit Narcotin und Papaverin niedergeschlagen und durch eine umständliche, von T. und A. Smith herrührende Methode von diesen getrennt. Die aus dem salzsauren Salze durch Kochen mit Wasser freigemachte Base bildet ein krystallinisches Pulver und schmilzt bei 206°. In Wasser und Alkalien ist es unlöslich, in kochendem Weingeist schwer löslich. Durch Auflösung in Säuren entstehen Salze, welche gelbe Farbe besitzen, weshalb das Alkaloid als Xanthalin bezeichnet wurde. In concentrirter Schwefelsäure löst sich die Base mit tief orangerother Farbe, wie Thebaïn. Ihr Hydrochlorid bildet voluminöse gelbe Nadeln von der Zusammensetzung $C_{37}H_{36}N_2O_9 . 2\,HCl + 4\,H_2O$. Durch Reduction mit Zinkgranalien in schwefelsaurer Lösung, entsteht Hydroxanthalin, $C_{37}H_{38}N_2O_9$, welches krystallinisch ist, bei 137° schmilzt und farblose, leicht lösliche, wohl krystallisirende Salze liefert [1]).

[1]) Pharm. Journ. Trans. 52, 793 (1893).

2. Hydrastisalkaloide.

Hydrastin, $C_{21}H_{21}NO_6$.

(197) Die ersten Nachrichten über Hydrastin stammen aus dem Jahre 1851, als Durand[1]) in der Wurzel von *Hydrastis Canadensis L.*, einer zu den Ranunculaceen gehörigen, in Nordamerika einheimischen Pflanze, ein eigenthümliches Alkaloid aufgefunden haben wollte. Es ist ungewiss, ob Durand das schon damals bekannte Berberin oder thatsächlich Hydrastin in den Händen hatte, jedenfalls steht fest, dass erst Perrins in der Wurzel neben Berberin die Gegenwart eines anderen Alkaloids mit Sicherheit feststellte, welchem er den Namen Hydrastin beilegte[2]). Einige Zeit darauf wurde dasselbe auch von Mahla[3]) und Power[4]) aus der Wurzel gewonnen und von ihnen untersucht und beschrieben. Der Erstgenannte stellte für das Alkaloid die Formel $C_{22}H_{23}NO_6$ auf. Dieselbe war aber mit der glatten Spaltung des Hydrastins bei der Oxydation in Opiansäure und Hydrastinin, $C_{11}H_{13}NO_3$, nicht vereinbar. Durch eine Reihe sorgfältiger Analysen haben Freund und Will die richtige empirische Zusammensetzung der Base, $C_{21}H_{21}NO_6$, ermittelt[5]). Die Aufklärung der Constitution des Hydrastins erfolgte insbesondere durch die Arbeiten von Freund und seinen Schülern.

In dem Hydrastisrhizom ist das Hydrastin theils frei, theils gebunden zugegen[6]).

Ausser diesem Alkaloid kommt in dem Rhizom auch Berberin und in geringer Menge ein drittes Alkaloid, Canadin, vor (s. unten). Kleine Mengen Meconin sind auch bestimmt nachgewiesen worden[7]). Den Gehalt der Wurzel an Hydrastin giebt Perrins zu 1,5 Proc. an[8]), während andere Forscher etwas kleinere Mengen gefunden haben[9]).

Zur Darstellung der Base wird die Wurzel, fein gepulvert, mit Aether extrahirt, welcher nur das Hydrastin aufnimmt. Der beim

[1]) Amer. Pharm. Journ. **23**, 112 (1851). — [2]) Pharm. Journ. Trans. **3**, 546 (1862). — [3]) Jahresber. Chem. 1863, S. 455. — [4]) Ibid. 1884, S. 1396. — [5]) Ber. deutsch. chem. Ges. **20**, I, 88 (1887); s. auch Eykmann, Rec. trav. chim. **5**, 290 (1886). — [6]) Linde, Arch. Pharm. **236**, 696 (1898). — [7]) Freund u. Will, ibid. **19**, II, 2802 (1886); **22**, I, 459 (1889). — [8]) Jahresber. Chem. 1862, S. 381. — [9]) Wilhelm, Arch. Pharm. [3] **24**, 323 (1888).

Verdunsten des Aethers hinterbleibende Rückstand wird in heissem Alkohol gelöst, und das Filtrat scheidet alsdann beim Erkalten Krystalle von Hydrastin in fast reinem Zustande ab.

Das Alkaloid, welches grosses Krystallisationsvermögen besitzt, scheidet sich aus alkoholischer Lösung in umfangreichen rhombischen Prismen aus, deren Schmelzpunkt bei 132° liegt. In Wasser ist es fast unlöslich, in Chloroform und Benzol leicht, in Aether und Alkohol schwerer löslich. Die Lösungen sind optisch activ. In Chloroformlösung (1,2759 in 50 ccm bei 17°) wurde $[\alpha]_D = -67{,}8°$ gefunden, während eine Auflösung in wässeriger Salzsäure rechtsdrehend ist[1]). Auf den thierischen Organismus übt Hydrastin eine heftige Wirkung aus, indem es eine Contraction der Blutgefässe hervorruft, die bei grösseren Dosen Herzlähmung herbeiführen kann. Der Extract der Hydrastinwurzeln findet therapeutische Anwendung als Mittel zur Bekämpfung uteriner Blutungen. Die styptische Wirkung dieses Extractes ist nur dem Gehalt an Hydrastin zuzuschreiben.

Unter den qualitativen Erkennungsmitteln des Hydrastins ist zu erwähnen, dass es beim Uebergiessen mit Schwefelsäure bei Gegenwart von Ammoniummolybdat eine charakteristische olivengrüne Färbung giebt[2]). Durch Lösen des Alkaloids in Vanadinschwefelsäure entsteht eine schöne rothe Färbung, die bald in Orange übergeht und allmählich erblasst[3]).

Das Hydrastin bildet nicht nur Salze mit Säuren, sondern besitzt, gleich dem Narcotin, die Eigenschaft, beim Schmelzen mit Kaliumhydroxyd eine wasserlösliche Metallverbindung zu liefern, aus der es durch Säuren unverändert wieder abgeschieden wird. Mit Alkyljodiden verbindet sich das Hydrastin zu Jodalkylaten. Durch oxydirende Mittel wird Hydrastin in Opiansäure und Hydrastinin, $C_{11}H_{13}NO_3$, gespalten. Durch längeres Kochen mit verdünnter Salpetersäure entsteht Apophyllensäure.

Die Salze des Hydrastins besitzen geringe Krystallisationsfähigkeit und bieten nichts Charakteristisches. Das Hydrochlorid, $C_{21}H_{21}NO_6$, HCl, aus Aetherlösung als mikrokrystallinisches Pulver erhalten, giebt mit Zinnchlorid, Platinchlorid und Goldchlorid Doppelsalze. Das Pikrat, $C_{21}H_{21}NO_6$, $C_6H_2(NO_2)_3OH + H_2O$, krystallisirt in schönen gelben Nadeln. Mit Acetylchlorid liefert die Base Acetylhydrastin, $C_{21}H_{20}NO_6(C_2H_3O)$, welches bei 198° schmilzt[4]).

Wird Jod-Jodkaliumlösung mit einer Hydrastinsalzlösung versetzt, so fällt Hydrastinhexajodid, $C_{21}H_{21}NO_6 . HJ . J_5$, aus in Form eines dunkelbraunen, amorphen Pulvers[5]).

---

[1]) Freund und Will, Ber. deutsch. chem. Ges. 19, II, 2797 (1886). — [2]) Power, Arch. Pharm. 1884, S. 910. — [3]) Hirschhausen, ibid. 1887, S. 141; siehe auch Mandelin, Russ. Zeitschr. Pharm. 22, 345, 361 (1883). — [4]) Schmidt und Wilhelm, Arch. Pharm. [3] 24, 329 (1888); Schmidt und Kerstein, Ber. deutsch. chem. Ges. 23, Ref. 204 (1890). — [5]) Gordin u. Prescott, Chem. Centralbl. 1899, 2, 122.

(198) Den ersten Schritt zur Erforschung der Constitution des Hydrastins bildete die von Freund und Will gemachte Beobachtung, dass Hydrastin bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat Opiansäure und beim Erwärmen mit verdünnter Salpetersäure neben der genannten Säure einen basischen Körper, Hydrastinin, $C_{11}H_{13}NO_3$, liefert[2]). Diese glatte Spaltung des Hydrastins fand eine Analogie in der von Wöhler zuerst durchgeführten Spaltung des Narcotins in Opiansäure und Cotarnin (s. S. 297). Es liessen sich auch weitere Uebereinstimmungen zwischen Narcotin und Hydrastinin sowie zwischen Cotarnin und Hydrastinin nachweisen, weshalb eine gleichartige Zusammensetzung der beiden Alkaloide sehr wahrscheinlich erschien. Der Zerfall des Narcotins in Opiansäure und Cotarnin verläuft nach der Gleichung:

$$\underset{\text{Narcotin}}{C_{22}H_{23}NO_7} + H_2O + O = \underset{\text{Opiansäure}}{C_{10}H_{10}O_5} + \underset{\text{Cotarnin}}{C_{12}H_{15}NO_4}$$

Eine ganz entsprechend verlaufende Spaltung des Hydrastins war nicht möglich, wenn dieses Alkaloid die zuerst angenommene Zusammensetzung $C_{22}H_{23}NO_6$ besässe, weshalb die oben genannten Forscher eine Revision dieser Formel vornahmen, wobei sich ergab, dass die ältere Hydrastinformel falsch war und durch $C_{21}H_{21}NO_6$ zu ersetzen ist. Bei dieser Zusammensetzung des Hydrastins ist die Analogie mit dem Narcotin bei der Spaltung klar ersichtlich:

$$\underset{\text{Hydrastin}}{C_{21}H_{21}NO_6} + H_2O + O = \underset{\text{Opiansäure}}{C_{10}H_{10}O_5} + \underset{\text{Hydrastinin}}{C_{11}H_{13}NO_3}$$

Die Differenz in der Zusammensetzung zwischen Cotarnin und Hydrastinin beträgt also CH_2O, weshalb zu vermuthen war, dass das erstere ein methoxylirtes Hydrastinin und das Narcotin ein methoxylirtes Hydrastinin sei[3]), eine Folgerung, die sich als richtig erwiesen hat.

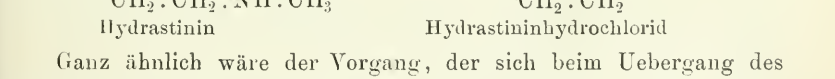
Da die chemische Natur der bei der Spaltung des Hydrastins resultirenden Opiansäure bereits bekannt war, so wendeten sich die weiteren Untersuchungen der Aufklärung des anderen Spaltungsproductes, des Hydrastinins, zu. Die erste Andeutung, dass im Hydrastinin ein aldehydartiger Körper vorliege, erhielten Freund und Will durch sein Verhalten zu Alkali. Es liefert hierbei zwei Verbindungen Oxyhydrastinin, $C_{11}H_{11}NO_3$, und Hydrohydrastinin, $C_{11}H_{13}NO_3$. Die aus den Salzen der Base hergeleitete Formel enthält die Elemente eines Moleculs Wasser weniger als die freie Base. Bei Zugrundelegung dieser anhydrischen Formel wäre der Vorgang bei Einwirkung von Alkali folgendermaassen auszudrücken[4]):

$$\underset{\substack{\text{Hydrastinin}\\\text{(wasserfrei)}}}{2\,C_{11}H_{11}NO_2} + H_2O = \underset{\substack{\text{Oxyhydrasti-}\\\text{nin}}}{C_{11}H_{11}NO_3} + \underset{\substack{\text{Hydro-}\\\text{hydrastinin}}}{C_{11}H_{13}NO_2}$$

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. **19**, II, 2799 (1886). — [2]) Freund u. Will, Ber. deutsch. chem. Ges. **20**, 88 (1887); Freund, Ann. Chem. Pharm. **271**, 313 (1892); E. Schmidt, Arch. Pharm. **226**, 363 (1888). — [3]) Ber. deutsch. chem. Ges. **20**, II, 2400 (1887).

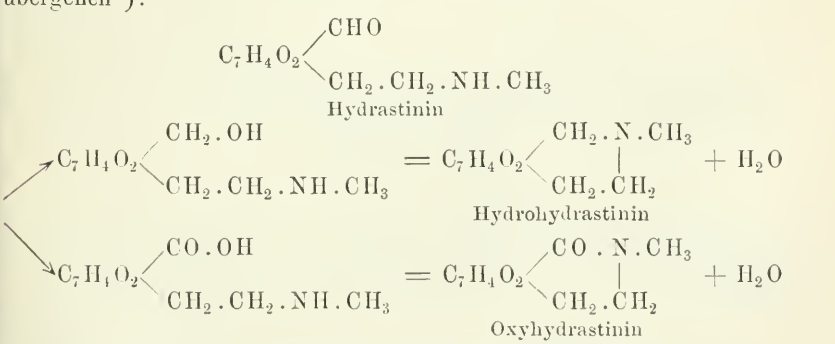
Die Reaction erinnert ganz an die Bildung einer Säure und eines Alkohols bei Einwirkung von Alkali auf einen aromatischen Aldehyd. Dass Hydrohydrastinin, Hydrastinin und Oxyhydrastinin in der Beziehung von Alkohol, Aldehyd und Säure zu einander stehen, geht aus dem Verhalten dieser drei Körper bei der Oxydation und Reduction hervor. Der Aldehyd, das Hydrastinin, geht bei der Reduction in den Alkohol, Hydrohydrastinin, über [1]); letzteres liefert durch gelinde wirkende Oxydationsmittel wieder den Aldehyd [2]), welcher sich bei Behandlung mit Kaliumpermanganat in die Säure, das Oxyhydrastinin, verwandelt [3]). Die Gegenwart der Aldehydgruppe in Hydrastinin ergiebt sich thatsächlich bei Einwirkung von Hydroxylamin, wobei ein Oxim entsteht [4]).

Die Salze des Hydrastinins enthalten, wie schon angedeutet wurde, 1 Mol. Wasser weniger als die freie Base. Dieses Wasser kann nicht durch Umkrystallisiren der Base aus wasserfreien Lösungsmitteln entfernt werden. Die Verhältnisse liegen also hier ganz wie beim Cotarnin (s. S. 305). Die Rolle, welche jenes Molecul Wasser spielt, ist durch die Untersuchungen Roser's über die letztgenannte Base aufgeklärt worden. Nach der von ihm gegebenen Erklärung treten die zwei an einem Benzolkern in Orthostellung gebundenen Seitenketten bei der Salzbildung unter Wasserabgabe zu einem ringförmigen Complexe zusammen:



Hydrastinin — Hydrastininhydrochlorid

Ganz ähnlich wäre der Vorgang, der sich beim Uebergang des Hydrastinins in Hydrohydrastinin und Oxyhydrastinin abspielt. Das eine Molecul verwandelt sich in Alkohol, das andere in Säure, welche beide aber sofort unter Wasserverlust in Derivate des Isochinolins übergehen [5]):



Hydrastinin — Hydrohydrastinin — Oxyhydrastinin

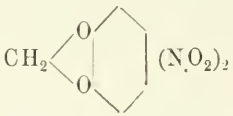
[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. **20**, I, 93 (1887). — [2]) Ibid. **20**, II, 2403 (1887). — [3]) Ibid. **22**, I, 456 (1889). — [4]) Ibid. **22**, I, 457, 1156 (1889). — [5]) Roser, Ann. Chem. Pharm. **249**, 172 (1888).

Der weitere Abbau des Hydrastinins, welcher zur Klärung der Constitution desselben führte, wurde auf zwei verschiedenen Wegen erzielt. Einmal wurde das Gefüge des Hydrastinins durch Oxydation gelockert und darauf durch Einwirkung von Alkali der Stickstoff eliminirt. Das andere Mal wurde der Stickstoff, wie bei Cotarnin, durch erschöpfende Methylirung entfernt und der erhaltene stickstofffreie Körper oxydirt.

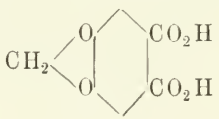
Das oben genannte Oxyhydrastinin, welches auch durch Oxydation des Hydrastinins in alkalischer Lösung mit Kaliumpermanganat entsteht, wird bei weiterer Einwirkung des Permanganats glatt in eine einbasische Säure, Hydrastininsäure, $C_{11}H_9NO_6$, verwandelt. Diese liefert beim Kochen mit Salpetersäure ein Imid von der Zusammensetzung $C_{10}H_7NO_4$, welches durch Kochen mit Kalilauge in die zweibasische Hydrastsäure, $C_9H_6O_6$, und Methylamin gespalten wird:

$$C_{10}H_7NO_4 + 2\,KOH = CH_3.NH_2 + C_9H_4O_6K_2.$$

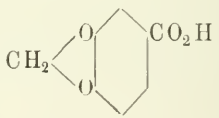
Die Hydrastsäure wird durch rauchende Salpetersäure in den in gleicher Weise aus Piperonylsäure gewonnenen Methylenäther des Dinitrobrenzcatechins:



übergeführt. Berücksichtigt man nun weiter, dass die Hydrastsäure leicht ein Anhydrid liefert, so ergiebt sich die Orthostellung der Carboxyle. Die Hydrastsäure ist also der Methylenäther einer o-Dioxyphtalsäure und der Piperonylsäure analog constituirt:



Hydrastsäure



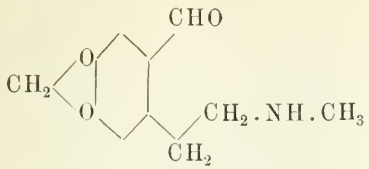
Piperonylsäure

Die definitive Stellung der Carboxyle wurde festgestellt durch Ueberführung der Hydrastsäure in Normetahemipinsäure:

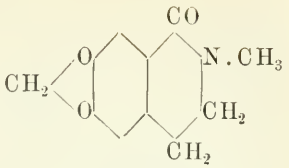
$$\underset{4,5}{(HO)_2}C_6H_2\underset{1,2}{(CO_2H)}$$

Gleichzeitig ergiebt sich aber nun auch die Constitution des Hydrastinins und der übrigen beim Abbau desselben gewonnenen Derivate[1]):

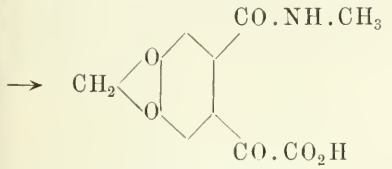
[1]) Freund, Ber. deutsch. chem. Ges. **22**, I, 1158 (1889); Freund und Lachmann, ibid. **22**, II, 2322 (1889); Freund, Ann. Chem. Pharm. **271**, 320 (1892); Lachmann, Dissert., Berlin 1890; Dormeyer, Dissert., Berlin 1892.



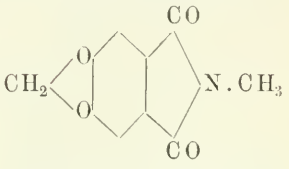
Hydrastinin



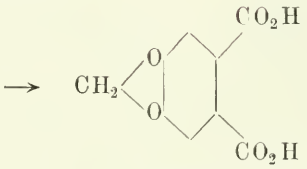
Oxyhydrastinin



Hydrastininsäure

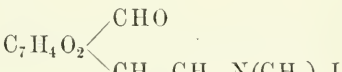


Hydrrastsäuremethylimid

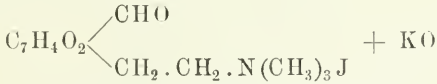


Hydrastsäure

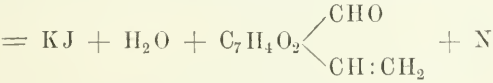
Das Hydrastinin ist ein secundäres Amin. Wird es mit Methyljodid digerirt, so entsteht, neben Hydrastininhydrojodid, das „Trimethylhydrastylammoniumjodid“:



Dieses Jodalkylat entspricht vollkommen dem Cotarnmethinmethyljodid (S. 306) und zerfällt gleich diesem beim Kochen mit Alkalien in Trimethylamin und Hydrastal, welches in derselben Beziehung zu Hydrastinin steht, wie Cotarnon zu Cotarnin:



Trimethylhydrastylammoniumjodid

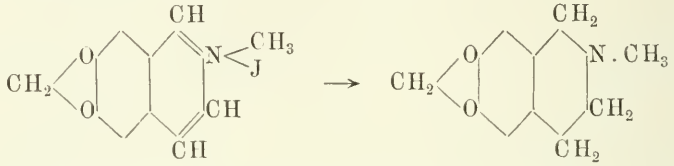


Hydrastal

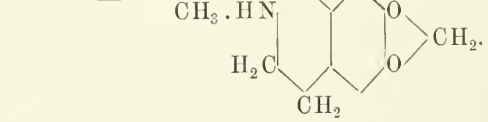
Dieses Hydrastal liefert nun bei der Oxydation die oben erwähnte, auf anderem Wege erhaltene Hydrastsäure oder den Methylenäther der Normetahemipinsäure [1]).

[1]) Freund, Ber. deutsch. chem. Ges. **22**, II, 2329 (1889); Ann. Chem-Pharm. **271**, 329 (1892).

Durch Synthese des Hydrohydrastinins, welches durch Hydrirung des Hydrastinins gewonnen werden kann, hat Fritsch die auf analytischem Wege erhaltenen Resultate in Bezug auf die Constitution dieser Spaltungsbase des Hydrastins bestätigt. Er erhielt nämlich eine mit dem Hydrohydrastinin vollkommen identische Base, indem er das Jodmethylat des aus Piperonalacetalamin dargestellten Methylendioxyisochinolins mit Natrium und Alkohol reducirte[1]):

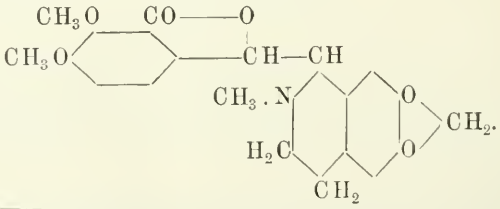


Was nun die Constitution des Hydrastins selbst betrifft, so muss es einen Hydrastinin- und einen Opiansäurerest enthalten. Da jeder von den beiden bei der Spaltung auftretenden Körpern eine Aldehydgruppe enthält, während im Hydrastin selbst eine solche nicht nachgewiesen werden kann, so sprach Freund die Vermuthung aus, dass die Verknüpfung der beiden Complexe durch die Kohlenstoffatome der beiden Aldehydgruppen bewirkt sein müsse. Dieser Auffassung wurde anfangs von Freund durch die folgende Formel Ausdruck verliehen[2]):



Die Formel lässt das Hydrastin als secundäre Base erscheinen, während eingehende Versuche die tertiäre Natur desselben erwiesen haben. Auch andere Thatsachen stehen mit dieser Formulirung der Constitution des Hydrastins nicht im Einklang.

Das lactonartige Verhalten des Alkaloids (s. S. 367) und die durchgehende Analogie zwischen diesem und Narcotin führte Roser zur Aufstellung folgender Hydrastinformel[3]):



[1]) Ann. Chem. Pharm. **286**, 18 (1895). — [2]) Ber. deutsch. chem. Ges. **22**, II, 2337 (1889). — [3]) Ann. Chem. Pharm. **254**, 357 (1889).

Dieselbe ist durch eine ganze Reihe von Versuchen bestätigt worden [1]).

Hydrastinhalogenalkylate und Alkylhydrastine.

(199) Das Hydrastin ist, wie oben schon erwähnt wurde, eine tertiäre Base. Es verbindet sich glatt mit Alkylhaloiden zu schön krystallisirenden Halogenalkylaten, welche von Silberoxyd in die entsprechenden Hydroxyde in normaler Weise verwandelt werden:

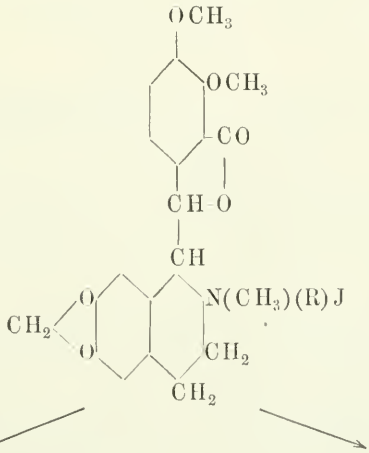
$$C_{21}H_{21}NO_6 . CH_3J, \qquad C_{21}H_{21}NO_6(CH_3)OH.$$

Lässt man aber auf die Halogenalkylatlösungen Alkali einwirken, so vollziehen sich zwei Reactionen neben einander. Einmal entstehen die soeben erwähnten Hydroxyde; gleichzeitig geht ein anderer Theil des Ausgangsmaterials unter Abspaltung von Halogenwasserstoff in ein „Alkylhydrastin" über:

$$C_{21}H_{21}NO_6 . RJ + KOH = C_{21}H_{20}(R)NO_6 + KJ + H_2O.$$

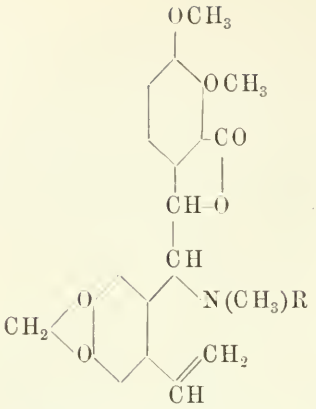
Die Alkylhydrastine scheiden sich bei jenem Process in Form öliger, bald erstarrender Niederschläge aus, während die daneben gebildeten Alkylhydroxyde wasserlöslich sind. Die Alkylhydrastine addiren wieder Alkyljodid, und die so gewonnenen Halogenalkylate zerlegen sich, beim Erhitzen mit Alkali, glatt in tertiäre aliphatische Amine und stickstofffreie Körper.

In den Alkylhydrastinen ist also offenbar nicht der Isochinolinring des Hydrastins vorhanden. Eine Aufspaltung desselben könnte in zwei Richtungen verlaufen:

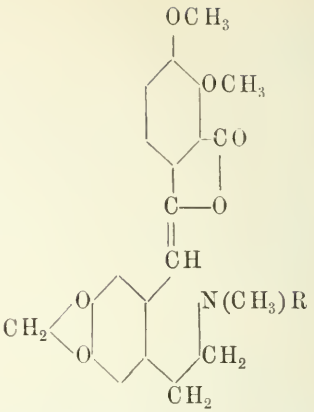


[1]) Freund, Ann. Chem. Pharm. 271, 343 (1892).

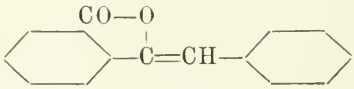
I.



II.



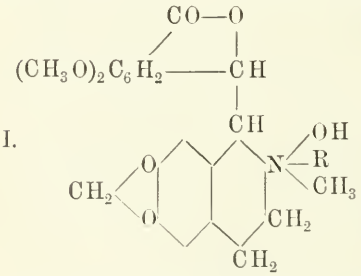
Nach der zweiten Formel erscheinen die Alkylhydrastine als substituirte Derivate des Benzylidenphtalids:



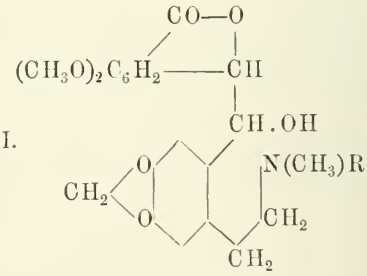
In der That ist das Verhalten der Alkylhydrastine so analog demjenigen des Benzylidenphtalids, dass an einer nahen Verwandtschaft dieser Verbindungen nicht gezweifelt werden kann, und es muss ihnen sowohl aus diesem Grunde, als auf Grund ihrer sonstigen Eigenschaften die Formel II. beigelegt werden.

Wahrscheinlich erfolgt die Aufspaltung des Isochinolinringes bei den Alkylhalogenderivaten des Hydrastins schon in dem Moment, wo das Halogen durch Hydroxyl ersetzt wird, so dass den Hydroxyden nicht die Formel I., sondern Formel II. zukommt:

I.



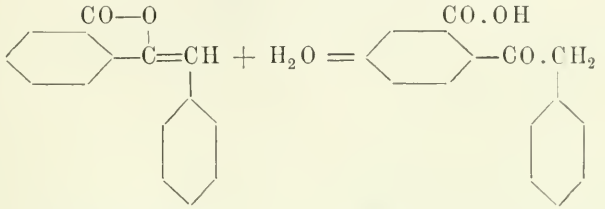
II.



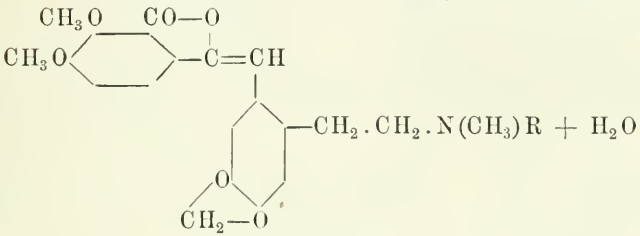
Die Hydrastinalkylhydroxyde reagiren nämlich in wässeriger Lösung nicht alkalisch, sondern neutral. Dass sie dessen ungeachtet mit Säuren Salze geben, die mit den Producten, welche durch Addition von Alkylhaloiden an Hydrastin entstehen, identisch sind, kann dadurch erklärt werden, dass sich der Isochinolinring bei der Salzbildung wieder schliesst.

Es wurde schon auf die Analogie zwischen den Alkylhydrastinen und Benzylidenphtalid hingewiesen. Wie dieses beim Kochen mit Alkalien

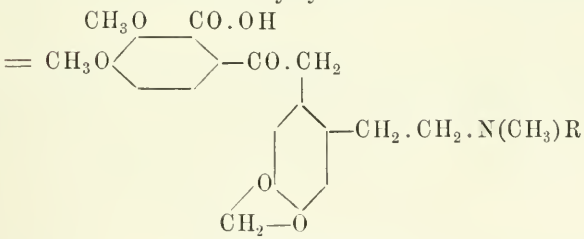
unter Aufspaltung der Lactonbindung in das Kaliumsalz der Desoxybenzoincarbonsäure übergeht, so nehmen auch die Alkylhydrastine bei der gleichen Behandlung die Elemente von einem Molecule Alkali auf, und es entstehen Salze, aus denen man durch genaue Neutralisation eine neue Classe von Körpern, die „Alkylhydrasteïne", gewinnen kann [1]):



Benzylidenphtalid Desoxybenzoincarbonsäure



Alkylhydrastin



Alkylhydrasteïn

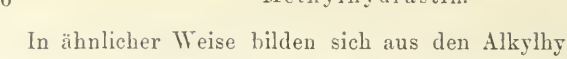
Der Uebergang des Hydrastins in Alkylhydrasteïne entspricht vollkommen der Narceïnbildung aus Narcotin, nur sind hier die Zwischenproducte („Alkylnarcotine") nicht bekannt.

Die Analogie zwischen dem Benzylidenphtalid einerseits und den Alkylhydrastinen andererseits giebt sich auch in dem Verhalten jener Körper gegen Ammoniak und Amine zu erkennen. Nach den Beobachtungen von Gabriel [2]) wirkt Ammoniak auf Benzylidenphtalid unter Bildung von Desoxybenzoincarbonamid ein, welches mit Eisessig behandelt in Benzalphtalimidin übergeht:

Desoxybenzoincarbonamid Benzalphtalimidin

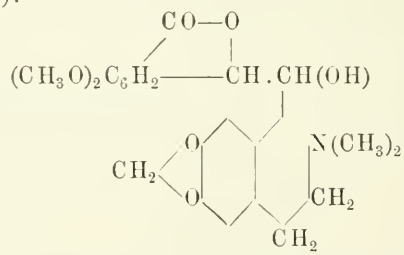
[1]) Freund, Ann. Chem. Pharm. 271, 347 (1892). — [2]) Ber. deutsch. chem. Ges. 18, II, 2434 (1885).

In ähnlicher Weise bilden sich aus den Alkylhydrasteïnen Alkylhydrastamide und Alkylhydrastimide:



Alkylhydrastamid

(200) Hydrastinmethyljodid, $C_{21}H_{21}NO_6 . CH_3J$, entsteht schon bei Einwirkung seiner beiden Componenten in der Kälte und krystallisirt in weissen Nadeln, die sich in kochendem Wasser mit gelber Farbe lösen und bei 209° schmelzen. Wird die heisse, wässerige Lösung mit Chlorsilber digerirt, so gewinnt man das Hydrastinmethylchlorid, $C_{21}H_{21}NO_6 . CH_3Cl$[1]). Fügt man zur Lösung des Chlorids concentrirte Kalilauge, so erhält man einen gelben, öligen Niederschlag, der beim Stehen krystallinisch erstarrt und aus Methylhydrastin besteht (siehe oben). Aus dem Filtrate scheiden sich beim Einengen Krystalle von Hydrastinmethylhydroxyd, $C_{21}H_{21}NO_6(CH_3).OH$, aus. Dieselben schmelzen bei 242° und lösen sich leicht in heissem Wasser und Alkohol. Die wässerige Lösung reagirt auffallender Weise neutral, weshalb es zweifelhaft erscheint, ob die Verbindung ein wirkliches Ammoniumhydroxyd ist. Es erscheint wahrscheinlicher, dass sie eine tertiäre, durch Aufspaltung des Isochinolinringes entstandene Oxybase ist (vergl. S. 374):



Sie verbindet sich indessen nicht mit Alkyljodiden und mit Jodwasserstoff liefert sie eine mit Hydrastinmethyljodid vollkommen identische Verbindung. Ist also die angeführte Constitution des Hydroxyds richtig, so wird die Isochinolinkette bei der Salzbildung, unter Wasserabspaltung, wieder geschlossen[2]). Aus den sauren Lösungen des Hydroxyds fällen Alkalien schon in der Kälte Methylhydrastin.

Methylhydrastin, $C_{22}H_{23}NO_6$, entsteht, wie schon erwähnt wurde, beim Zusatz von Kalilauge zur Lösung des Methylhydrastinchlorids, wird aber bequemer erhalten, wenn die warme wässerige

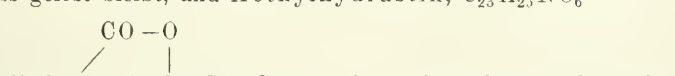
[1]) Freund und Will, Ber. deutsch. chem. Ges. 19, II, 2799 (1886); F. Schmidt, Dissert., Berlin 1890. — [2]) Freund und Rosenberg, Ber. deutsch. chem. Ges. 23, I, 404 (1890); Freund, Ann. Chem. Pharm. 271, 347 (1892); Schmidt, Dissert., Berlin 1890; Schmidt, Arch. Pharm. 228, 280 (1890).

Lösung des Hydrastinmethyljodids so lange mit Kalilauge versetzt wird, als noch eine Abscheidung erfolgt. Der zähflüssige Niederschlag wird mit Wasser digerirt, wobei sich der Syrup allmählich in eine feste Masse verwandelt. Aus Alkohol krystallisirt das Methylhydrastin in gelben Nadeln, die bei 156° schmelzen. In Wasser ist es kaum, in starkem Alkohol ziemlich leicht löslich. Die alkoholische Lösung zeigt schöne grüne Fluorescenz. Auch in Aether und Benzol ist es löslich. Die Constitution des Methylhydrastins muss durch folgende Formel ausgedrückt werden:

Es ist also eine tertiäre Base und bildet nicht nur wohl krystallisirte Salze, sondern auch ein Jodmethylat, $C_{22}H_{23}NO_6 . CH_3J$, welches in gelben Nadeln krystallisirt und durch Erwärmen mit Kalilauge in Trimethylamin und Hydrastonsäure, $C_{20}H_{18}O_7$, zerfällt (siehe unten).

Als ungesättigte Verbindung nimmt das Methylhydrastin direct Brom auf und wird von Kaliumpermanganat leicht zu Hemipinsäure oxydirt. Durch Lösen in warmer, starker Kalilauge wird es unter Aufnahme von Wasser in Methylhydrasteïn übergeführt [1]) (s. S. 375 und unten).

Hydrastinjodäthylat, $C_{21}H_{21}NO_6 . C_2H_5J$, welches grosse, derbe Krystalle bildet [2]), liefert ähnlich dem Jodmethylat bei Behandlung mit Kalilauge Hydrastinäthylhydroxyd, $C_{21}H_{21}NO_6(C_2H_5) . OH$, welches gelöst bleibt, und Aethylhydrastin, $C_{23}H_{25}NO_6$ =



welches bei 126 bis 127° schmilzt und intensiv gelb gefärbte, schön krystallisirende Salze bildet. Seine Lösung in Alkohol zeigt grüne Fluorescenz. Das gut krystallisirende Jodäthylat des Aethylhydrastins besitzt die Zusammensetzung $C_{23}H_{25}NO_6 . C_2H_5J$. Analog der Methylverbindung liefert die Aethylbase beim Erwärmen mit concentrirter Kalilauge, sowie auch beim Eindampfen der verdünnt alkoholischen Lösung, Aethylhydrasteïn (s. unten), wobei die Fluorescenz der Lösung verschwindet [3]).

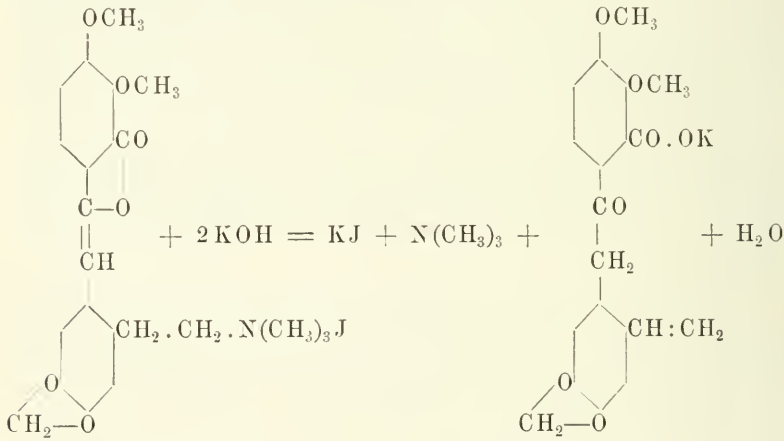
Das Hydrastinallyljodid, $C_{21}H_{21}NO_6 . C_3H_5J$, giebt in ähnlicher Weise, wie die oben genannten Alkylhaloide, beim Versetzen

[1]) Freund u. Rosenberg, Ber. deutsch. chem. Ges. 23, I, 406 (1890); Schmidt, Dissert., Berlin 1890. — [2]) Power, Jahresb. Chem. 1884, S. 1397; Wilhelm, Dissert., Erlangen 1888. — [3]) Freund und Rosenberg, Ber. deutsch. chem. Ges. 23, I, 411 (1890); Schmidt, loc. cit.

seiner heissen, wässerigen Lösung mit 1 Mol. Kalihydrat Allylhydrastin, $C_{21}H_{20}O_6N(C_3H_5)$, welches in tiefgelben Nadeln vom Schmelzpunkt 116° krystallisirt und durch Kochen mit Alkali in Allylhydrasteïn übergeht[1]).

Auch Benzylhydrastin, $C_{21}H_{20}O_6N(C_7H_7)$, ist in gleicher Weise gewonnen worden. Die gelb gefärbte, in Säulen krystallisirende Base schmilzt bei 135° und verhält sich den angeführten Alkylhydrastinen analog[2]).

Die Jodalkylate der Alkylhydrastine zerfallen, wie schon erwähnt wurde, beim Erwärmen mit concentrirter Kalilauge in Trialkylamine und eine stickstofffreie Säure, Hydrastonsäure, $C_{20}H_{18}O_7$. Die Reaction verläuft nach folgender Gleichung:



Methylhydrastinjodmethylat — Kaliumsalz der Hydrastonsäure

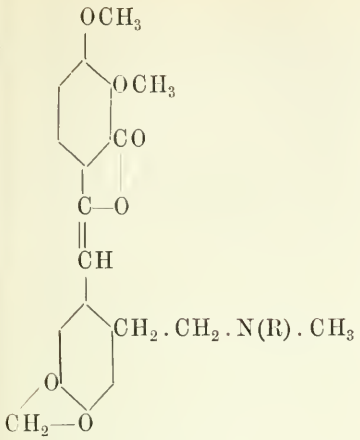
Die Säure schmilzt bei 168 bis 169°, giebt ein Oxim und liefert bei der Oxydation die unten erwähnte Hydrastsäure und Metahemipinsäure[3]).

Alkylhydrasteïne.

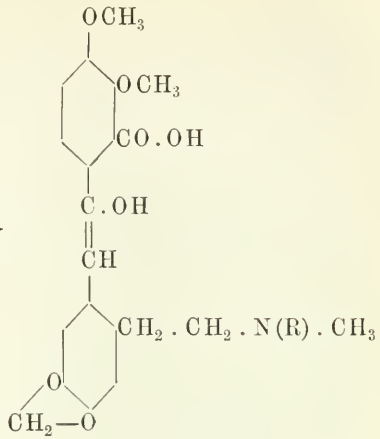
(201) Die Alkylhydrastine gehen beim Kochen mit Kalilauge unter Aufspaltung der Lactonbindung in Salze von Carbonsäuren über, die als Alkylhydrasteïne bezeichnet werden und als Derivate der Desoxybenzoincarbonsäure anzusehen sind (vergl. S. 375). Intermediär bilden sich wohl ungesättigte Oxysäuren, die sich dann in Ketosäuren umwandeln:

---

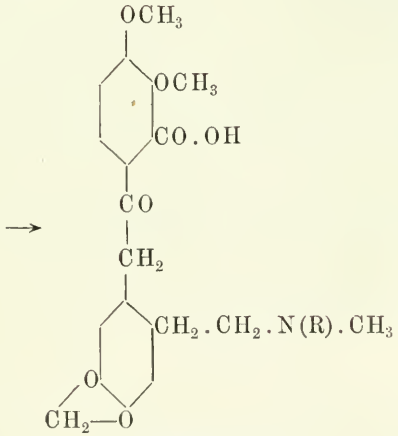
[1]) Freund und Philips, Ber. deutsch. chem. Ges. 23, II, 2910 (1890). — [2]) Lutze, ibid. 26, II, 2489 (1893). — [3]) F. Schmidt, Arch. Pharm. 228, 221 (1890); E. Schmidt, ibid. 231, 541 (1893).



Alkylhydrastin



Zwischenproduct



Alkylhydrasteïn

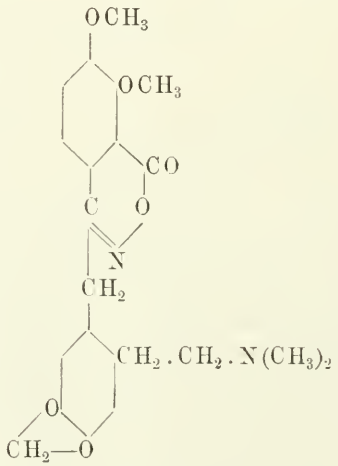
Die Alkylhydrasteïne enthalten Krystallwasser und zwar ist ein Theil desselben ziemlich fest gebunden. Dieser Umstand hat anfangs zu dem Glauben Veranlassung gegeben, dass die Alkylhydrastine beim Uebergang in Alkylhydrasteïne 2 Mol. Wasser aufnehmen und dass die letzteren Hydrate der ersteren seien.

Die Alkylhydrasteïne sind farblose, gut krystallisirende, in Alkohol und Wasser lösliche tertiäre Basen, welche sich schon in der Kälte mit Alkyljodiden vereinigen. Ihrer Constitution entsprechend besitzen sie zugleich auch saure Eigenschaften und lösen sich in Alkalien zu Salzen, welche jedoch von Kohlensäure zersetzt werden. Mit Mineralsäuren bilden sie ungefärbte Salze, die beim Kochen mit überschüssiger Säure unter Abspaltung von Wasser in die gelben Salze der Alkylhydrastine zurückverwandelt werden.

Die in den Alkylhydrasteïnen vorhandene Ketongruppe ist sowohl durch Hydroxylamin, wie auch durch Phenylhydrazin leicht nachweisbar. Es bilden sich aber hierbei, unter Austritt von 2 Mol. Wasser, sofort innere Anhydride der Oxime bezw. Hydrazone[1]) (s. bei Methylhydrasteïn).

(202) Methylhydrasteïn, $C_{22}H_{25}NO_7 + 2H_2O$, wird nicht nur beim Kochen des Methylhydrastins mit Kalilauge, sondern auch direct aus Hydrastinmethylchlorid gewonnen (s. oben). Wenn das ausgeschiedene zähflüssige Reactionsproduct mit Essigsäure neutralisirt wird, so scheidet sich die Hydrasteïnbase in schönen Nadeln aus, die bei 150 bis 151° schmelzen. Sie löst sich leicht in heissem Wasser, schwer in kaltem und kann also leicht aus Wasser umkrystallisirt werden. Auch von Alkohol wird das Methylhydrasteïn gelöst. Von Alkalien wird es unter Salzbildung aufgenommen, aus der ammoniakalischen Lösung kommt es aber beim Verdunsten unverändert aus. Als Base bildet das Methylhydrasteïn Salze nur mit Mineralsäuren und diese Salze sind farblos, liefern aber beim Erwärmen mit überschüssiger Säure die gelb gefärbten Salze des Methylhydrastins[2]). Wird Methylhydrastin in concentrirter alkoholischer Lösung erwärmt, so bildet sich neben Methylhydrasteïn auch dessen Aethyläther, $C_{22}H_{24}NO_7 . C_2H_5$, welcher bei 95 bis 96° schmilzt und von Salzsäure in Methylhydrastin wieder verwandelt wird[3]).

Wird Methylhydrasteïn mit salzsaurem Hydroxylamin zum Sieden erhitzt, so findet Oximbildung statt, jedoch unter gleichzeitiger Wasserabspaltung. Die entstandene Verbindung ist Methylhydrasteïnoximanhydrid, $C_{22}H_{24}N_2O_6$, welches folgendermaassen constituirt sein muss:



[1]) Freund, Ann. Chem. Pharm. **271**, 352 (1892); vergl. Schmidt, Arch. Pharm. **228**, 221 (1890). — [2]) Freund u. Rosenberg, Ber. deutsch. chem. Ges. **23**, I, 408 (1890). — [3]) Schmidt, Arch. Pharm. **228**, 221 (1890); Beilstein, Handb., 3. Aufl., 2, 2052.

Die Reaction verläuft quantitativ und die Substanz krystallisirt mit 1 Mol. Krystallalkohol in silberglänzenden Blättchen vom Schmelzpunkt 158°. Die Salze dieses Oximanhydrids mit Säuren sind beständig und gut krystallisirt. Es giebt ein Jodmethylat, $C_{22}H_{24}N_2O_6 . CH_3J$, welches von kochendem Alkali in Trimethylamin und eine Verbindung $C_{20}H_{17}NO_6$ gespalten wird:

$$C_{18}H_{14}NO_6 . CH_2 . CH_2 . N(CH_3)_3J + KOH$$
$$= C_{18}H_{14}NO_6 . CH : CH_2 + N(CH_3)_3 + JK + H_2O.$$

Die Verbindung $C_{18}H_{14}NO_6 . CH : CH_2$ ist das Oximanhydrid der Hydrastonsäure (s. S. 378).

Wie mit Hydroxylamin reagirt Methylhydrasteïn auch mit Phenylhydrazin, wobei Methylhydrasteïnphenylhydrazinanhydrid, $C_{28}H_{29}N_3O_5$, entsteht, welches dem oben genannten Oximanhydrid vollkommen analog constituirt ist und wie dieses ein Jodmethylat bildet, welches mit Kalilauge in Trimethylamin und ein Phenylhydrazinderivat der Hydrastonsäure zerfällt:

$$C_{24}H_{19}N_2O_5 . CH_2 . CH_2 . N(CH_3)_3J + KOH$$
$$= C_{24}H_{19}N_2O_5 . CH : CH_2 + N(CH_3)_3 + KJ + H_2O.$$

Das Phenylhydrazonanhydrid des Methylhydrasteïns krystallisirt in gelblichen Prismen und schmilzt bei 175 bis 176° [1]).

Aethylhydrasteïn, $C_{23}H_{27}NO_7 + 3H_2O$, entsteht aus dem Aethylhydrastin, sowohl beim Kochen mit Kalilauge als auch beim Eindampfen seiner gesättigten alkoholischen Lösung. Es krystallisirt aus heissem Wasser in Nadeln vom Schmelzpunkt 130°. Bei höherer Temperatur wird die geschmolzene Verbindung wieder fest und schmilzt von neuem bei 206 bis 207°. Das Aethylhydrasteïn verhält sich der Methylverbindung ähnlich [2]).

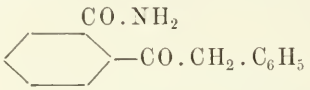
Allylhydrasteïn, $C_{24}H_{27}NO_7 + 1^1/_2 H_2O$, aus Allylhydrastin, schmilzt bei 136° [3]), und Benzylhydrasteïn, $C_{28}H_{29}NO_7 + xH_2O$, bei 159°. Die letzgenannte liefert mit Hydroxylamin ein Oximanhydrid [4]).

Alkylhydrastamide und Alkylhydrastimide.

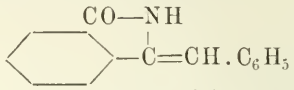
(203) Es wurde schon oben auf die Analogie zwischen dem Benzylidenphtalid einerseits und den Alkylhydrastinen andererseits hingewiesen. Diese Uebereinstimmung giebt sich auch in dem Verhalten jener Körper gegen Ammoniak und Amine zu erkennen. Nach den Beobachtungen von Gabriel [5]) wirkt Ammoniak auf Benzylidenphtalid unter Bildung

[1]) Freund, Ann. Chem. Pharm. 271, 391 (1892). — [2]) Freund und Rosenberg, Ber. deutsch. chem. Ges. 23, I, 412 (1890); Beilstein, Handb., 3. Aufl., 2, 2052. — [3]) Freund und Philips, Ber. deutsch. chem. Ges. 23. II. 2910 (1890). — [4]) Freund und Lutze, ibid. 26, III, 2489 (1893). — [5]) Ibid. 18, II, 2434 (1885).

von Desoxybenzoincarbonamid ein, welches beim Umkrystallisiren aus Eisessig unter Wasserverlust in Benzalphtalimidin übergeht:



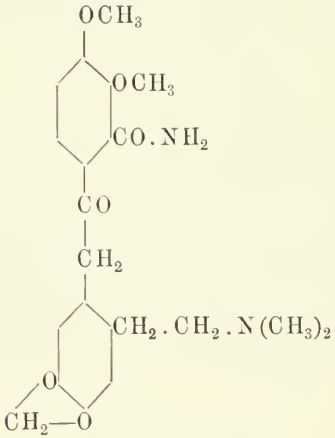
Desoxybenzoincarbonamid



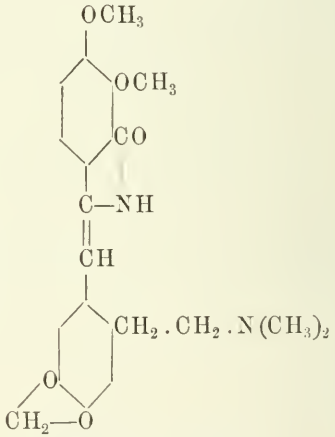
Benzalphtalimidin

In analoger Weise wirken Amine ein, wobei Desoxybenzoincarbonalkylamide und Alkylphtalamidine entstehen.

Genau dieselben Vorgänge spielen sich bei den Alkylhydrastinen ab; auch diese nehmen bei Behandlung mit Ammoniak oder Aminen die Elemente dieser Verbindungen auf unter Bildung neuer Körper, welche mit dem Namen Alkylhydrastamide belegt worden sind. Die letzteren verlieren leicht 1 Mol. Wasser und gehen dabei in die Alkylhydrastimide über:



Methylhydrastamid



Methylhydrastimid

Leichter als aus den Alkylhydrastinen erfolgt die Bildung der Alkylhydrastamide aus den Jodalkyladditionsproducten des Hydrastins, wenn diese in alkoholischem Ammoniak gelöst und mit wässerigem Ammoniak digerirt werden:

$$C_{22}H_{24}NO_6J + 2NH_3 = NH_4J + C_{22}H_{26}N_2O_6.$$

Die Alkylhydrastamide sind farblose, schön krystallisirende, stark basische Verbindungen, welche Ammoniak zu deplaciren vermögen, sich aber nur mit einem Aequivalent der Säuren zu Salzen vereinigen. In Wasser sind die Alkylhydrastamide unlöslich, dagegen werden sie von Alkohol, Benzol u. s. w. aufgenommen.

Wie schon erwähnt wurde, gehen diese Alkylhydrastamide sehr leicht in die Alkylhydrastimide über. Die Abspaltung erfolgt schon beim Auflösen jener Amidbasen in verdünnten Mineralsäuren, weshalb die Salze der Alkylhydrastamide nur auf Umwegen gewonnen werden

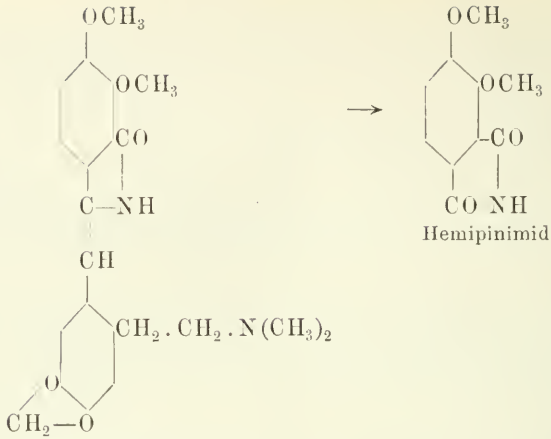
können. Eigenthümlicher Weise werden die Amide von Alkalien nicht zu Alkylhydrastinen verseift, sondern verlieren im Gegentheil auch bei dieser Behandlung Wasser und gehen in die Imidbasen über. Die Alkylhydrastalkylamide erweisen sich sowohl gegen Säuren als Alkalien beständiger als die Alkylhydrastamide.

Die Alkylhydrastimide sind schwach gelb gefärbte, in Wasser unlösliche, gut krystallisirende, starke einsäurige Basen, welche wohldefinirte, gelbliche Salze bilden. Die alkylirten Alkylhydrastalkylimide konnten nur in Form von Oelen abgeschieden werden [1]).

(204) Methylhydrastamid, $C_{22}H_{26}N_2O_6$, ist die am eingehendsten untersuchte unter den hierher gehörigen Verbindungen. Wird das Hydrastinmethyljodid mit wässerigem Ammoniak digerirt, so entsteht das gelb gefärbte Methylhydrastin (S. 376). Verändert man aber die Reactionsbedingungen in der Weise, dass man das Jodmethylat in Alkohol löst, hierzu einen sehr grossen Ueberschuss von starkem, wässerigem Ammoniak zufügt und kocht, so scheidet sich das Methylhydrastamid in weissen Blättchen aus (s. S. 382). Die in Wasser unlösliche, alkalisch reagirende Base schmilzt bei 180°. Von Säuren wird sie in Methylhydrastimid verwandelt. Das Hydrochlorid, $C_{22}H_{26}N_2O_6.HCl$, kann also, ebenso wenig wie die übrigen mineralsauren Salze, durch Neutralisation der Base mit Salzsäure gewonnen werden, sondern wird durch Behandlung derselben mit Ammoniumchlorid oder Hydroxylaminhydrochlorid erhalten. Durch Kochen mit verdünnter Salpetersäure wird das Methylhydrastamid zuerst in Methylhydrastimid und dieses dann in Nitromethylhydrastimid und Dioxymethylhydrastimid übergeführt, welche letztere zu Hemipinimid oxydirt werden (s. unten). Wird Methylhydrastamid mit Methyljodid erwärmt, so entsteht das Jodmethylat des Methylhydrastimids.

Methylhydrastimid, $C_{22}H_{24}N_2O_5$, das innere Anhydrid der vorgenannten Base, welche in Bezug auf Constitution dem Benzalphtalamidin entspricht (s. S. 382), entsteht schon beim Auflösen des Methylhydrastamids in verdünnter Salz- oder Schwefelsäure. Die Lösung nimmt eine gelbe Farbe an, und nach einiger Zeit krystallisiren schwach gelb gefärbte Salze des Imids aus. Aus den Salzlösungen fällt beim Zusatz von Alkali die freie Base aus, welche durch Umkrystallisiren aus Alkohol in hellgelben Nadeln vom Schmelzpunkt 192° erhalten wird. Das Hydrochlorid des Hydrastimids, $C_{22}H_{24}N_2O_5 . HCl$, welches aus der salzsauren Lösung des Methylhydrastamids krystallisirt, bildet gelbe, krystallwasserhaltige Nadeln. Durch Oxydation mit verdünnter Salpetersäure liefert Methylhydrastimid (wie auch das Amid) Hemipinimid [2]), dessen Bildung bei der angenommenen Constitution des Imids (S. 382) leicht zu verstehen ist:

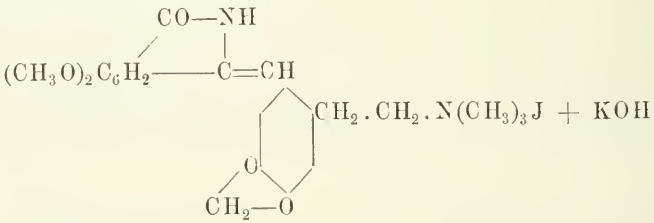
[1]) Freund, Ann. Chem. Pharm. 271, 358 (1892). — [2]) Freund und Heim, Ber. deutsch. chem. Ges. 23, II, 2897 (1890).

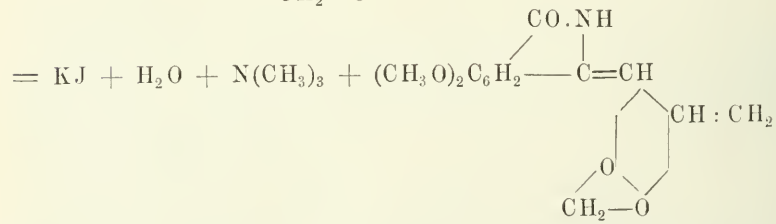


Hemipinimid

Was aus dem zweiten Complex des Methylhydrastimidmoleculs wird, konnte nicht ermittelt werden [1]).

Methylhydrastamid und Methylhydrastimid liefern mit Methyljodid identische Producte, nämlich Methylhydrastimidjodmethylat, $C_{22}H_{24}N_2O_5 . CH_3J$, einen gelben, wohl krystallisirenden Körper, welcher beim Erhitzen mit concentrirter Kalilauge in Trimethylamin und Hydrastonsäureimid zerfällt [2]):



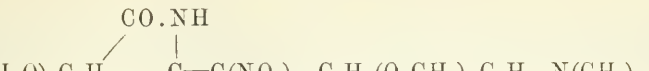


Hydrastonsäureimid

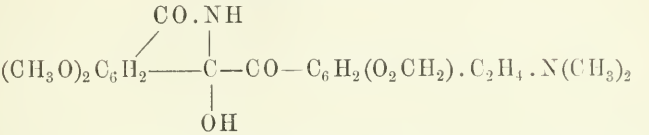
Bei der Einwirkung von Salpetersäure auf Methylhydrastamid bilden sich ausser Hemipinimid (s. oben) auch Nitromethylhydrastimid, $C_{22}H_{23}(NO_2)N_2O_5$, und Dioxymethylhydrastimid, $C_{22}H_{24}N_2O_7$, die wahrscheinlich in folgender Weise constituirt sind:

---

[1]) Freund, Ann. Chem. Pharm. **271**, 363 (1892). — [2]) Freund und Heim, Ber. deutsch. chem. Ges. **23**. II, 2903 (1890); Freund, Ann. Chem. Pharm. **271**, 364 (1892).



Nitromethylhydrastimid



Dioxymethylhydrastimid

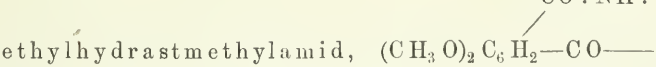
Die erstgenannte Verbindung krystallisirt aus Alkohol in hellrothen, dem Kaliumbichromat ähnlichen Krystallen, welche Alkohol enthalten und in diesem bei 95° schmelzen. Der zweite Körper ist blendend weiss und schmilzt bei 151°. Beide liefern bei weiterer Behandlung mit verdünnter Salpetersäure Hemipinimid [1]).

Primäre Amine der Fettreihe reagiren mit Hydrastinmethyljodid ebenso wie Ammoniak:

$$C_{21}H_{21}NO_6 . CH_3J + 2\,CH_3 . NH_2 = CH_3 . NH_3J + C_{21}H_{22}N_2(CH_3)O_6(CH_3).$$

Methylhydrastmethylamid

Die so entstandenen Basen können mit Alkali stark erhitzt werden, ohne dass sie Wasser verlieren. Durch Erwärmen mit Säuren lässt sich dagegen Wasserabspaltung bewirken, die entstandenen Imide sind aber ölige Substanzen, die nicht zur Krystallisation gebracht werden können.



Methylhydrastmethylamid, $(CH_3O)_2C_6H_2$—CO——$CH_2 . C_6H_2(O_2CH_2) . C_2H_4N(CH_3)_2$, in angeführter Weise dargestellt, krystallisirt aus Alkohol in Rhomboëdern, die bei 182° schmelzen. Wird die Base mit verdünnter Salpetersäure zum Sieden erhitzt, so entsteht Methylhemipinimid, $(CH_3O)_2C_6H_2{<}\begin{matrix}CO\\CO\end{matrix}{>}N . CH_3$ (vergl. S. 383).

In ähnlicher Weise sind die Aethyl-, Amyl- und Allylderivate des Methylhydrastamids bereitet worden [2]).

Aethylhydrastamid, $C_{23}H_{23}N_2O_6$, durch Einwirkung von starkem, wässerigem Ammoniak auf eine alkoholische Lösung des Hydrastinäthyljodids erhalten, ist in Alkohol leichter löslich als die Methylbase und krystallisirt in rhombischen Blättchen, die bei 140° schmelzen. Wie die Methylverbindung (S. 383) liefert das Aethyl-

[1]) Freund, Ann. Chem. Pharm. 271, 365, 398 (1892); Thauss, Dissert., Berlin 1892. — [2]) Freund und Heim, Ber. deutsch. chem. Ges. 23, II, 2904 (1890).

hydrastamid bei Behandlung mit Säuren gelb gefärbte Lösungen, aus denen durch Alkali die Imidbase, Aethylhydrastimid, $C_{23}H_{26}N_2O_5$, gefällt wird. Sie schmilzt bei 150 bis 151° [1]).

Löst man Hydrastinallyljodid in Alkohol, so entsteht auf Zusatz von Ammoniak zuerst Allylhydrastin (S. 377), welches mit gelber Farbe gelöst bleibt. Durch Kochen mit einem Ueberschusse vom Ammoniak fällt das weisse Allylhydrastamid, $C_{24}H_{28}N_2O_6$, aus, welches bei 156° schmilzt, und sowohl durch Säuren als beim Kochen mit starker Kalilauge in Allylhydrastimid, $C_{24}H_{26}N_2O_5$, übergeht. Dieses krystallisirt in hellgelben Nadeln vom Schmelzpunkt 139°. Sein Jodallylat zerfällt beim Kochen mit starker Kalilauge in Diallylmethylamin und Hydrastonimid [2]) (s. S. 384):

$$C_{18}H_{14}NO_5 . CH_2 . CH_2 . N(CH_3)(C_3H_5)_2J + KOH$$
$$= KJ + H_2O + N(CH_3)(C_3H_5)_2 + C_{18}H_{14}NO_5 . CH : CH_2.$$

In entsprechender Weise wurden noch dargestellt das Benzylhydrastamid, $C_{28}H_{30}N_2O_6$, welches farblos ist, bei 116° schmilzt und leicht in das Benzylhydrastimid, $C_{28}H_{28}N_2O_5$, übergeht. Das letztere krystallisirt in schwach gelben Säulen vom Schmelzpunkt 140° [3]).

Hydrastinin, $C_{11}H_{13}NO_3$.

(205) Wie das Narcotin erleidet auch das Hydrastin bei Einwirkung oxydirender Mittel eine Spaltung in Opiansäure und eine Base, hier Hydrastinin:

$$\underset{\text{Hydrastin}}{C_{21}H_{21}NO_6} + H_2O + O = \underset{\text{Hydrastinin}}{C_{11}H_{13}NO_3} + \underset{\text{Opiansäure}}{C_{10}H_{10}O_5}$$

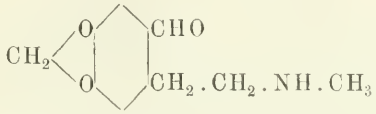
Diese von Freund und Will beobachtete Spaltungsreaction hat den ersten Aufschluss über den chemischen Charakter des Hydrastins gegeben und zugleich in bestimmter Weise die nahe chemische Verwandtschaft des Hydrastins mit dem Narcotin dargelegt. Die Reaction wurde zuerst mit verdünnter Salpetersäure durchgeführt [4]), sie wird aber auch durch andere Oxydationsmittel, wie Platinchlorid, Braunstein und Schwefelsäure, sowie Kaliumpermanganat in saurer Lösung bewirkt [5]).

Aus der Mutterlauge der auskrystallisirenden Opiansäure wird das Hydrastinin durch Uebersättigen mit Kalilauge gefällt. Aus Ligroin krystallisirt es in kleinen, glänzenden Krystallen, die bei 116 bis 117° schmelzen. In heissem Wasser ist es schwer, in Alkohol und Aether leicht löslich.

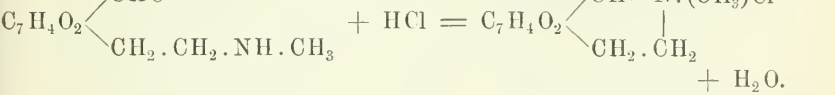
---

[1]) Freund und Heim, Ber. deutsch. chem. Ges. **23**, II, 2902 (1890). — [2]) Freund und Philips, ibid. **23**, II, 2912 (1890). — [3]) Freund und Lutze, ibid. **26**, III, 2490 (1893). — [4]) Ibid. **19**, II, 2800 (1886); **20**, I, 88 (1887). — [5]) Schmidt und Wilhelm, Arch. Pharm. [3] **24**, 335 (1888); Wilhelm, Dissert., Halle 1888.

Die eingehende Untersuchung des Hydrastinins und seiner Abbauproducte hat, wie schon oben ausführlich dargelegt worden ist (S. 368 u. ff.), zur Erkenntniss seiner Constitution geführt:



Die freie Base selbst enthält also nicht den Stickstoff in cyklischer Verkettung. Die beiden in Orthostellung befindlichen Seitenketten reagiren aber leicht mit einander unter Wasseraustritt, indem Derivate des Isochinolins entstehen. Dieses findet z. B. bei Einwirkung von Säuren statt. Die Salze des Hydrastinins enthalten nicht die unveränderte Base, sondern den wasserärmeren cyklischen Complex $C_{11}H_{11}NO_2$ (Roser, Freund):



Das Hydrastininhydrochlorid, $C_{11}H_{11}NO_2 . HCl$, ist leicht löslich in Wasser und krystallisirt in Nadeln. Löst man Hydrastinin in verdünnter Schwefelsäure, dampft beinahe zur Trockne und nimmt den Rückstand in Alkohol auf, so scheidet sich aus diesem das saure Hydrastininsulfat, $C_{11}H_{11}NO_2 . H_2SO_4$, in prachtvollen gelbgefärbten Krystallen aus, die eine schöne grüne Fluorescenz zeigen [1]).

Als secundäre Base reagirt Hydrastinin mit Essigsäureanhydrid, wenn die Verbindungen in Benzollösung erwärmt werden. Das Acetylhydrastinin, $C_{11}H_{12}NO_3(C_2H_3O)$, schmilzt bei 105°. Durch Schütteln des Hydrastinins mit Benzoylchlorid und Natronlauge entsteht Benzoylhydrastinin, $C_{11}H_{12}NO_3(CO . C_6H_5)$, welches bei 98 bis 99° schmilzt und durch Oxydation mit Kaliumpermanganat in eine Säure, Benzoyloxyhydrastininhydrat, $C_{11}H_{12}NO_4(CO . C_6H_5)$, übergeht [2]).

Das Hydrastininoxim, $C_7H_4O_2{<}^{CH:N.OH}_{CH_2 . CH_2 . NH . CH_3}$, lässt sich leicht erhalten durch Kochen der Base mit Hydroxylaminhydrochlorid in absolutem Alkohol. Beim Erkalten scheidet sich das salzsaure Salz des Oxims aus. Das durch Natriumcarbonat ausgefällte freie Oxim schmilzt bei 145 bis 146° und liefert mit Essigsäureanhydrid ein Diacetylderivat [3]).

Wird Hydrastinin mit Methyljodid digerirt, so wird das am Stick-

[1]) Freund und Will, Ber. deutsch. chem. Ges. **20**, 92 (1887). — [2]) Freund, Ann. Chem. Pharm. **271**, 387 (1892). — [3]) Freund, Ber. deutsch. chem. Ges. **22**, I, 456, 1156 (1889).

stoff gebundene Wasserstoffatom durch Methyl ersetzt und an der so gebildeten tertiären Base lagert sich Methyljodid an:

$$2\,C_{11}H_{13}NO_3 + 2\,CH_3J = C_{11}H_{11}NO_2.HJ + C_{11}H_{12}NO_3(CH_3).CH_3J + H_2O.$$

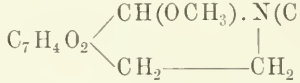
Neben Hydrastininjodmethylat entsteht also Trimethylhydrastylammoniumjodid, $C_7H_4O_2{<}^{CHO}_{CH_2.CH_2.N(CH_3)_3J}$, eine in gelb gefärbten Nadeln krystallisirende Verbindung. Sie giebt mit Hydroxylamin ein Oxim, woraus sich ergiebt, dass die Aldehydgruppe noch vorhanden ist.

Das Trimethylhydrastylammoniumjodid ist gegen Alkalien äusserst unbeständig; schon bei schwachem Erwärmen findet Zersetzung in Trimethylamin und einen stickstofffreien Körper, Hydrastal, statt:

$$C_7H_4O_2{<}^{CHO}_{CH_2.CH_2.N(CH_3)_3J} + KOH = KJ + H_2O + N(CH_3)_3 + C_7H_4O_2{<}^{CHO}_{CH:CH_2},$$

welche Reaction die Spaltung des Cotarnmethinmethyljodids in Trimethylamin und Cotarnon vollkommen entspricht (S. 310).

Wirkt Methyljodid in methylalkoholischer Lösung auf Hydrastinin ein, so bildet sich kein Trimethylhydrastylammoniumjodid, sondern unter Ringschliessung entsteht eine als Hydrastininmethinmethyljodid bezeichnete isomere Verbindung, welche wahrscheinlich folgende Constitution besitzt:

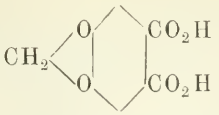


Dieses Jodid ist farblos, gut krystallisirend und gegen Alkali ausserordentlich beständig [1]).

Das nicht basische Spaltungsproduct bei Einwirkung von Alkali auf Trimethylthydrastylammoniumjodid, Hydrastal, $C_7H_4O_2{<}^{CHO}_{CH:CH_2}$ (siehe oben), scheidet sich bei der Reaction in Form von Oeltropfen aus, die bald erstarren. Aus Alkohol krystallisirt die Verbindung in Tafeln, die bei 78 bis 79° schmelzen. Mit Phenylhydrazin setzt sich das Hydrastal zu einem Hydrazon um.

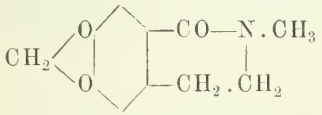
Durch Kaliumpermanganat in neutraler Lösung wird das Hydrastal zu Hydrastsäure, $C_7H_4O_2(CO_2H)_2$, oxydirt [2]), welche sich als der Methylenäther der Normetahemipinsäure erwiesen hat (siehe S. 370):

[1]) Freund, Ber. deutsch. chem. Ges. **22**, II, 2329 (1889). — [2]) Ibid., **22**, II, 2333 (1889).

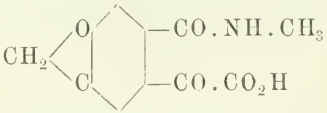


Dieselbe Säure kann auch durch Oxydation des Hydrastinins unter Vermittelung der Hydrastininsäure gewonnen werden (s. unten). Sie krystallisirt aus Wasser in langen Nadeln, schmilzt nicht scharf bei ungefähr 175° und geht etwas höher erhitzt in ihr Anhydrid über, welches denselben Schmelzpunkt (175°) wie die Säure besitzt.

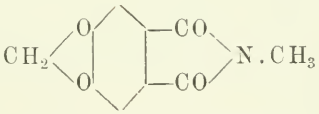
Wird das Hydrastinin in verdünnt alkalischer Lösung mit Kaliumpermanganat behandelt, so resultirt als End- und Hauptproduct der Reaction Hydrastininsäure, $C_{11}H_9NO_6$, welche durch verdünnte siedende Salpetersäure weiter zu dem Hydrastsäuremethylimid oxydirt wird. Die Hydrastininsäure entsteht indessen nicht direct aus Hydrastinin, sondern aus dem zunächst gebildeten Oxyhydrastinin:



Oxyhydrastinin



Hydrastininsäure



Hydrastsäuremethylimid

Die Hydrastininsäure krystallisirt aus heissem Wasser in breiten Nadeln vom Schmelzpunkt 164° [1]).

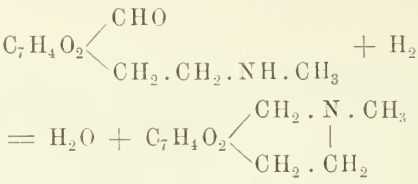
Wird Hydrastin mit Alkohol und Jod gekocht, so entsteht neben Opiansäure Hydrastoninsuperjodid, $C_{11}H_{10}NO_2J.J_2$, welches in rothbraunen Nadeln krystallisirt und durch Schwefelwasserstoff zerlegt in das Hydrastoninjodid, $C_{11}H_{10}NO_2J$, übergeführt wird. Dieses besitzt basische Eigenschaften und bildet Salze mit Säuren [2]).

Hydrohydrastinin, $C_{11}H_{13}NO_2$.

(206) Das Hydrastinin lässt sich leicht hydriren. Sowohl bei Einwirkung von Salzsäure und Zinkgranalien als von Natriumamalgam auf eine schwach sauer gehaltene Lösung der Base lässt sich das Hydrohydrastinin gewinnen [3]). Auch bei den elektrolytischen Reductionen des Hydrastinins ist es erhalten worden [4]). Die Reaction besteht nicht in

[1]) Freund, Ber. deutsch. chem. Ges. 22, I, 1158; Freund u. Lachmann, ibid. 22, II, 2322 (1889); Dormeyer, Dissert., Berlin 1892. — [2]) Kerstein, s. Beilstein's Handb., 3. Aufl., 2, 2052. — [3]) Freund u. Will, Ber. deutsch. chem. Ges. 20, I, 93 (1887); Freund und Dormeyer, ibid. 24, II, 2374 (1890). — [4]) Bandow u. Wolffenstein, ibid. 31, II, 1578 (1898).

einer einfachen Wasserstoffaufnahme, sondern es tritt zugleich Wasser aus unter Schliessung des Kohlenstoffstickstoffringes:

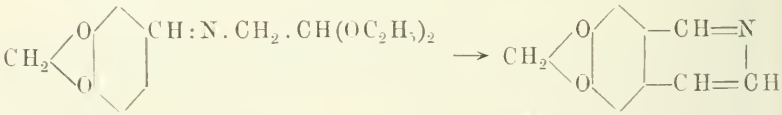


Hydrohydrastinin

Neben Oxyhydrastinin bildet sich Hydrohydrastinin bei der Einwirkung von Kalilauge auf Hydrastinin (s. unten).

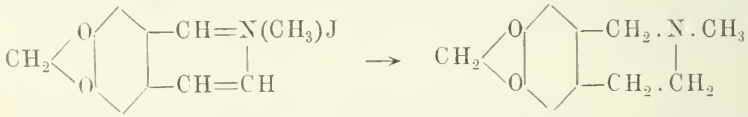
Aus der bei der Reduction erhaltenen, alkalisch gemachten Reactionsmasse entzieht Aether die hydrirte Base, die schön krystallisirt und bei 66° schmilzt. Sie löst sich ausserordentlich leicht in Alkohol, Aether und Benzol. Mit den Halogenwasserstoffsäuren bildet das Hydrohydrastinin schwer lösliche Salze, welche zur Reinigung desselben benutzt werden können[1]).

Mit dem Hydrohydrastinin vollkommen identisch erwies sich eine von Fritsch synthetisch erhaltene Isochinolinverbindung, welche aus Piperonalacetalamin erhalten wurde. Dieses erleidet bei Einwirkung einer mit Chlorwasserstoff gesättigten 80procentigen Schwefelsäure eine innere Condensation zu Methylendioxyisochinolin:



Piperonalacetalamin — Methylendioxyisochinolin

Das Jodmethylat der letztgenannten Verbindung liefert bei der Reduction mit Natrium und Alkohol Hydrohydrastinin[2]):



Mit Methyljodid verbindet sich das Hydrohydrastinin sehr leicht zu dem Jodmethylat, $C_{11}H_{13}NO_2.CH_3J$, welches aus Alkohol in schön irisirenden Blättchen krystallisirt und gegen Alkali sehr beständig ist. Dagegen wird das entsprechende Chlorid beim Digeriren mit concentrirter Kalilauge zersetzt unter Bildung von Methylhydrohydrastinin, $C_7H_4O_2{<}^{CH_2.N(CH_3)_2}_{CH:CH_2}$, einem dünnflüssigen, aminartig

[1]) Freund und Will, Ber. deutsch. chem. Ges. **20**, I, 93 (1887); Freund und Dormeyer, ibid. **24**, II, 2734 (1891). — [2]) Ann. Chem. Pharm. **284**, 18 (1895).

riechenden Oel von stark basischen Eigenschaften. Als tertiäre Base verbindet sich dieses mit Methyljodid zu Methylhydrohydrastininmethyljodid, $C_7H_4O_2<\begin{matrix}CH_2\,.\,N(CH_3)_3J\\CH:CH_2\end{matrix}$.

Wird das Methylhydrohydrastinin in Schwefelkohlenstofflösung mit Brom behandelt, so gewinnt man nicht das erwartete Dibromid, sondern Monobrommethylhydrohydrastinin[1]):

$$C_7H_4O_2<\begin{matrix}CH_2\,.\,N(CH_3)_2\\C_2H_2Br\end{matrix}.$$

Oxyhydrastinin, $C_{11}H_{11}NO_3$.

(207) Gegen Alkalien verhält sich das Hydrastinin wie ein aromatisches Aldehyd, indem es zur Hälfte in den entsprechenden Alkohol, zur Hälfte in die entsprechende Säure übergeht. Die betreffenden Verbindungen verlieren aber sofort Wasser unter Bildung von Hydrohydrastinin und Oxyhydrastinin (vergl. S. 369):

$$2\,C_7H_4O_2<\begin{matrix}CHO\\CH_2\,.\,CH_2\,.\,NH\,.\,CH_3\end{matrix}$$

Hydrastinin

$$=\underbrace{C_7H_4O_2<\begin{matrix}CH_2\,.\,N\,.\,CH_3\\|\\CH_2\,.\,CH_2\end{matrix}}_{\text{Hydrohydrastinin}}+\underbrace{C_7H_4O_2<\begin{matrix}CO\,.\,N\,.\,CH_3\\|\\CH_2\,.\,CH_2\end{matrix}}_{\text{Oxyhydrastinin}}+H_2O.$$

Zur Durchführung dieser Reaction wird das Hydrastinin mit einer wässerigen Lösung von Kaliumhydrat (33 Proc.) erhitzt. Durch Aether wird das Hydrohydrastinin und nachher mit Alkohol das Oxyhydrastinin ausgezogen. Auch durch vorsichtige Oxydation des Hydrastinins mit Kaliumpermanganat entsteht Oxyhydrastinin.

Es schmilzt bei 97 bis 98° und destillirt unzersetzt über 350°. Zum Umkrystallisiren eignet sich am besten Petroleumäther, denn in Alkohol, Benzol u. s. w. ist die Verbindung ausserordentlich leicht löslich. Aus dem erstgenannten Lösungsmittel wird sie in Form fächerartig gruppirter Nadeln erhalten. Eine Rückverwandlung in Hydrastinin resp. Hydrohydrastinin konnte nicht durchgeführt werden. Ebenso wenig ist es gelungen, ein Jodmethylat desselben darzustellen. Das Oxyhydrastinin ist eine sehr schwache Base. Es löst sich in concentrirter Salzsäure auf, aber sowohl beim Verdünnen mit Wasser als beim Abdampfen der Lösung zersetzt sich das gebildete Salz unter Abscheidung der Base. Das Hydrochlorid, $C_{11}H_{11}NO_3\,.\,HCl$, wird gewonnen durch Einleiten von Salzsäure in die absolut alkoholische Lösung des Oxyhydrastinins. Von verdünnter Salpetersäure wird es

[1]) Freund u. Dormeyer, Ber. deutsch. chem. Ges. 24, II, 2735 (1891).

in der Kälte in Nitrooxyhydrastinin, $C_{11}H_{10}NO_3(NO_2)$, übergeführt. Kaliumpermanganat oxydirt das Oxyhydrastinin zu Hydrastininsäure (S. 389 [1]).

Canadin, $C_{20}H_{21}NO_4$.

(208) Neben Hydrastin und Berberin, welches unter den Berberis-Alkaloiden beschrieben wird, kommt in der Wurzel von *Hydrastis Canadensis* ein drittes Alkaloid, Canadin, in geringer Menge vor. Die für dasselbe zuerst aufgestellte Formel $C_{21}H_{21}NO_4$ ist von Schmidt zu $C_{20}H_{21}NO_4$ berichtigt worden. Das Alkaloid ist im Rohhydrastin vorhanden und lässt sich mit Hülfe seines schwer löslichen Nitrats abscheiden. Es bildet seideglänzende Nadeln vom Schmelzpunkt 132,5°, ist in Wasser unlöslich, in Alkohol ziemlich leicht, in Aether sehr leicht löslich. Die Lösungen sind stark linksdrehend. Die gut krystallisirenden Salze des Canadins, zumal das Nitrat und Hydrochlorid, sind bei Gegenwart überschüssiger Säure schwer löslich, das Sulfat ist dagegen leicht löslich. Die Base enthält zwei Methoxyle und besitzt also die Zusammensetzung $C_{18}H_{15}NO_2(OCH_3)_2$. Wird das Alkaloid mit Jodlösung behandelt, so entsteht unter Dehydrirung Berberin. Die Base kann also als ein Tetrahydroberberin angesehen werden, ist jedoch nicht mit dem durch Hydrirung des Berberins gebildeten Tetrahydroberberin identisch [2]).

[1]) Freund und Will, Ber. deutsch. chem. Ges. **20**, II, 2404 (1887); Freund, ibid. **22**, I, 456, 1158 (1889); Ann. Chem. Pharm. **271**, 318 (1892). — [2]) E. Schmidt, Arch. Pharm. **232**, 136 (1894).

3. Berberisalkaloide.

I. Berberin, $C_{20}H_{17}NO_4$.

(209) Dieses Alkaloid wurde zum ersten Male 1824 von Hüttenschmidt[1]) in der Rinde von *Geoffroya jamaicensis* (jetziger Name *Andira inermis*) aufgefunden. Es erhielt dabei den Namen Jamaicin und wurde 1866 von Gastell mit Berberin identisch erkannt. Im Jahre 1826 schieden Chevalier und Pelletan, welche allgemein, aber unrichtiger Weise als die Entdecker des Berberins genannt werden, aus der Rinde von *Xanthoxylon clava Herculis* eine Base, Xanthopicrit, ab, welches von Perrins (1862) mit Berberin identificirt wurde. In der Wurzel der sogenannten Berberitze (*Berberis vulgaris*), welche der Base ihren jetzt gebräuchlichen Namen gegeben hat, wurde das Berberin 1833 von Buchner und Herberger aufgefunden. Diese, wie auch einige spätere Forscher, hatten nicht, wie sie glaubten, die freie Base unter den Händen, sondern das Hydrochlorid. Erst Fleitmann[2]), welcher zuerst auf diesen Umstand aufmerksam machte, stellte die Base (1846) aus der Berberitze dar.

Die obigen Pflanzen gehören je drei verschiedenen Pflanzenfamilien an. *Geoffroya* ist eine *Cesalpinacee*, während *Xanthoxylon* den *Rutaceen*, *Berberis* den *Berberidaceen* angehört. Dieser Umstand, dass Berberin in dem Pflanzenreich so weit verbreitet vorkommt, ist für die Base besonders charakteristisch. Ausserdem kommt sie nämlich vor in der Familie *Menispermaceae*: bei *Cocculus palmatus* und *Coscinium fenestratum*; in der Familie *Anonaceae*: bei *Coelocline polycarpa*, der *Ranunculaceae*, bei *Coptis tecta* und anderen Coptisarten, bei *Hydrastis canadensis*; der *Papaveraceae* bei *Leontica thalictroides* und *Jeffersonia diphylla*. In der Familie *Berberidaceae* kommt Berberin, ausser in *Berberis vulgaris*, in

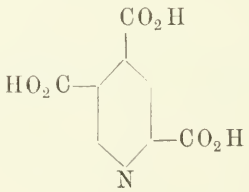
[1]) Eine Zusammenstellung über die älteren Literaturangaben findet sich in der Dissertation von C. Schilbach, Marburg 1886, S. 6 ff.; Schmidt u. Schilbach, Arch. Pharm. 225, 158 (1887). — [2]) Ann. Chem. Pharm. 59, 160 (1846).

B. aquifolia, *B. nervosa* u. a., in *Nandina tomentosa*, in *Podophyllum peltatum*; in der Familie *Rutaceae* in *Orixa japonica*, vor [1]).

Constitution des Berberins.

Die älteren Untersuchungen über Berberin, unter denen noch eine Arbeit von Henry [2]) genannt werden mag, wurden allem Anschein nach mit unreinem Material ausgeführt. Die analytische Zusammensetzung der Base wurde sehr verschieden gefunden, wozu der Umstand viel beigetragen hat, dass die Reinigung des freien Berberins mit einigen Schwierigkeiten verbunden ist. Perrins [3]) war der erste, welcher zu der richtigen Formel $C_{20}H_{17}NO_4$ für die Base gelangte. Diese Formel wurde durch die umfassenden Arbeiten von Hlasiwetz und Gilm [4]) bestätigt. Zugleich gelang es den letztgenannten Forschern, vermittelst Zink und Schwefelsäure ein gut definirtes Hydroderivat, das Hydroberberin, $C_{20}H_{21}NO_4$, darzustellen, aus welchem sie das Berberin regeneriren konnten.

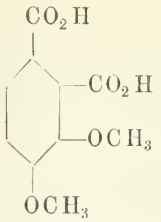
Die wichtigeren analytischen Arbeiten zur Klarlegung der Constitution des Berberins beginnen mit einer Untersuchung von Weidel [5]), welcher durch Oxydation der Base mit concentrirter Salpetersäure die Berberonsäure erhielt. Diese wurde von Fürth [6]) untersucht und als Pyridintricarbonsäure erkannt, welche Mayer [7]) als $\alpha\beta'\gamma$-Pyridintricarbonsäure:



nachwies.

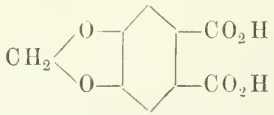
Die Einwirkung von Kaliumpermanganat auf Berberin wurde zuerst von Court [8]) untersucht, welcher dabei zwei stickstofffreie Säuren erhielt, von denen die eine als mit Hemipinsäure identisch angesprochen wurde. Die späteren Untersuchungen von Schmidt in Gemeinschaft mit Schilbach [9]) und Kersten [10]) stellten in der That die Identität dieses Oxydationsproductes mit der aus Narcotin und Hydrastin erhaltenen Hemipinsäure:

[1]) Das botanische Vorkommen des Berberins ist bei Husemann-Hilger, Die Pflanzenstoffe 1, 572 (1882), bei Ladenburg, Handwörterbuch 1, 396 (1882), sowie bei Schilbach, Inaug.-Diss., S. 8 bis 9, Marburg 1886, verzeichnet. — [2]) Ann. Chem. Pharm. 115, 132 (1858). — [3]) Ibid., Suppl. 2, 171 (1862). — [4]) Ibid., Suppl. 2, 191 (1862); 122, 256 (1862). — [5]) Ber. deutsch. chem. Ges. 12, 410 (1879). — [6]) Monatsh. Chem. 2, 416 (1881). — [7]) Ibid. 13, 344 (1892). — [8]) Inaug.-Diss., Freiburg 1883; Schmidt u. Court, Ber. deutsch. chem. Ges. 16. II, 2589 (1883). — [9]) Arch. Pharm. 225, 141 (1887). — [10]) Ibid. 228, 49 (1890).



ausser jeden Zweifel.

Die nahen Beziehungen zum Hydrastin gingen weiter durch den von Schmidt [1]) geführten Nachweis hervor, dass Berberin bei der Behandlung mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung die Hydrastsäure:



liefert, welche als Spaltungsproduct des Hydrastins auftritt (s. dieses).

Unter den älteren Arbeiten, welche für die Constitutionsbestimmung des Berberins wichtig gewesen sind, seien noch erwähnt die von Bernheimer [2]), nach welchem die Base beim Schmelzen mit Kali Chinolin liefern soll. Wahrscheinlicher ist jedoch, dass die Base von Bernheimer nicht Chinolin, sondern Isochinolin, welches zu dieser Zeit noch unbekannt war, gewesen ist [3]). Nach Henry [4]) und Bernheimer [5]) giebt Berberin mit Aethyljodid und Methyljodid Additionsproducte, woraus die tertiäre Natur des Stickstoffs hervorgeht. Acetyl- und Benzoylchlorid sind ohne Einwirkung, woraus folgt, dass Berberin keinen Hydroxylwasserstoff enthält.

Für die Kenntniss des inneren Baues des Berberins haben die Arbeiten von Perkin jun. [6]) entscheidende Bedeutung gehabt, indem sie zur Aufstellung einer Constitutionsformel führten, welche allen Eigenschaften und Spaltungen der Base genügende Rechnung trägt.

Nachdem Perkin jun. die Formel $C_{20}H_{17}NO_4$ für das Berberin, sowie die Bildung von Hemipinsäure bei der Oxydation mit überschüssigem Kaliumpermanganat bestätigt hatte, gelang es ihm unter Anwendung bestimmter Mengen des Oxydationsmittels (S. 405), nicht weniger als sechs Producte der Oxydation zu isoliren, welche sämmtlich die ursprüngliche Anzahl von 20 Kohlenstoffatomen enthielten, nämlich:

Oxyberberin . . . . $C_{20}H_{17}NO_5$,
Dioxyberberin . . . . $C_{20}H_{17}NO_6$,

[1]) Arch. Pharm. **228**, 596 (1890). — [2]) Ber. deutsch. chem. Ges. **16**, II, 2685 (1883). — [3]) Hoogewerff u. van Dorp, Rec. trav. chim. **8**, 206 (1888). — [4]) Ann. Chem. Pharm. **115**, 139 (1858). — [5]) Loc. cit. — [6]) Journ. Chem. Soc. **55**, 63 (1889); **57**, 991 (1890); Ber. deutsch. chem. Ges. **22**, Ref. 194 (1889); **24**, Ref. 157 (1891); vergl. Chem. Centralbl. *1890*, II, 558.

Berberal	$C_{20}H_{17}NO_7$,
Berilsäure	$C_{20}H_{15}NO_8$,
Anhydroberberilsäure .	$C_{20}H_{17}NO_8$,
Berberilsäure	$C_{20}H_{19}NO_9$.

Durch geeignete Spaltung einiger dieser Producte, hauptsächlich der Berberilsäure und des Berberals, gelang es später, einfacher gebaute Körper zu erhalten, deren Constitution erklärt werden konnte und welche Rückschlüsse auf die Structur des Berberins zuliessen.

Die Berberilsäure zerfällt beim Kochen mit 5 proc. Schwefelsäure nach der Gleichung:

$$C_{20}H_{19}NO_9 + H_2O = C_{10}H_{10}O_6 + C_{10}H_{11}NO_4$$

in eine stickstofffreie Säure, die sich mit der zuerst von Court aus Berberin direct erhaltenen Hemipinsäure identisch erwies, und eine Base, $C_{10}H_{11}NO_4$, die ω-Aminoäthylpiperonylcarbonsäure genannt wurde. Ihre Untersuchung ergab folgendes.

Beim Erhitzen auf 180°, durch Einwirkung von Kalilauge, sowie beim längeren Kochen mit Wasser, giebt sie ein Molecul Wasser ab:

$$C_{10}H_{11}NO_4 = H_2O + C_{10}H_9NO_3,$$

unter Bildung eines Anhydrides von schwach basischer Natur, welches eine Iminogruppe enthält, da es von salpetriger Säure in eine Nitrosoverbindung übergeführt wird:

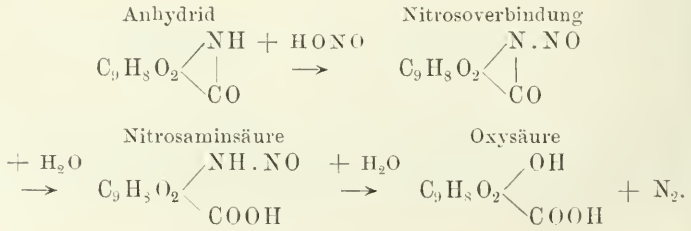
$$C_{10}H_8O_3 : NH \longrightarrow C_{10}H_8O_3 : N.NO.$$

Diese spaltet beim Kochen mit Natronlauge Stickstoff ab, nach der Gleichung:

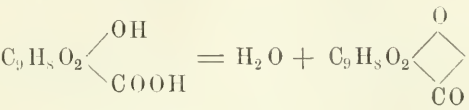
$$C_{10}H_8O_3N.NO + H_2O = C_{10}H_{10}O_5 + N_2.$$

Letztere Reaction ist so zu verstehen, dass der Anhydridring zuerst hydrolytisch aufgespalten wird; nachher trennt sich der an der Ringbildung früher betheiligte Stickstoff zusammen mit dem Nitrosostickstoff ab. Da die Aufspaltung so leicht erfolgt, ist die Iminogruppe in dem ursprünglichen Anhydrid in amidartiger Verbindung vorhanden.

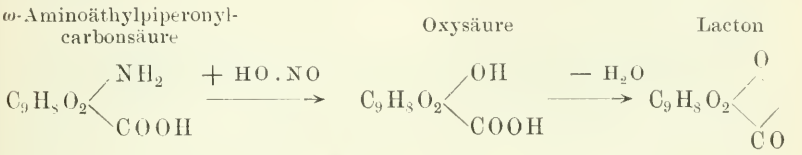
Die Reaction hatte demnach folgende Phasen durchzumachen:



Die als Endproduct isolirte Verbindung $C_{10}H_{10}O_5$ hat in der That die Eigenschaften einer einbasischen Säure. Durch Erhitzen auf 150° oder beim Kochen mit Wasser geht sie nach folgender Gleichung in ein Anhydrid (Lacton), $C_{10}H_8O_4$, über:



Denselben Körper erhielt Perkin jun. auch aus der ursprünglichen ω-Amino-äthyl-piperonylcarbonsäure durch Einwirkung von salpetriger Säure, wobei wahrscheinlich die obige Oxysäure intermediär entsteht:



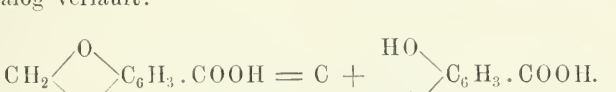
Hieraus geht hervor, dass die ω-Aminoäthylpiperonylcarbonsäure eine primäre Aminogruppe enthalten muss. Dem entsprechend bildet sie sowohl mit Säuren, wie mit Basen gut charakterisirte Salze.

Wird das Lacton, $C_{10}H_8O_4$, mit Kalilauge erhitzt, so entstehen Brenzcatechin und Protocatechusäure.

Beim Erhitzen des Lactons mit Salzsäure auf 170 bis 175° wird einfach Kohlenstoff abgespalten nach einer durch folgende Gleichung ausgedrückten Reaction:

$$C_{10}H_8O_4 = C_9H_8O_4 + C,$$

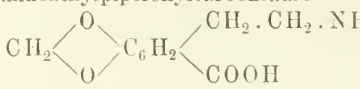
welche dem bekannten Uebergang von Piperonylsäure in Protocatechusäure analog verläuft:



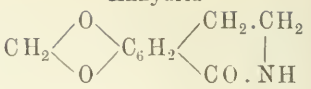
In der That zeigt der Körper $C_9H_8O_4$ die Ferrichloridreaction des Brenzcatechins und enthält demnach zwei Phenolhydroxyle in o-Stellung. Durch Jodwasserstoff wird aus dem obigen Lacton, $C_{10}H_8O_4$, kein Methyljodid abgespalten, was mit dem Vorhandensein der Dioxymethylengruppe, $CH_2<\begin{matrix}O-\\O-\end{matrix}$, im Einklang steht.

Durch die beschriebenen Umwandlungen hatte Perkin nachgewiesen, dass die Piperonylgruppe in allen oben erwähnten Spaltungsproducten des Berberins vorkommt. Er leitete, darauf gestützt, folgende Constitutionsformeln für diese Producte ab:

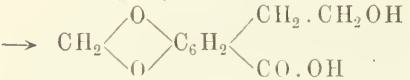
ω-Aminoäthylpiperonylcarbonsäure



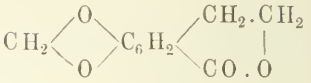
Anhydrid



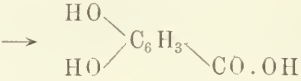
ω-Oxyäthylpiperonylcarbonsäure



Lacton

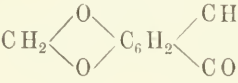


Protocatechusäure

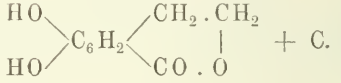


Die Abspaltung von Kohlenstoff aus letzterem Lacton erfolgt nach der Gleichung:

ω-Hydroxyäthylpiperonylcarbonsäurelacton

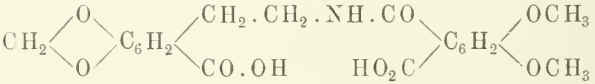


ω-Hydroxyäthylbrenzcatechincarbonsäurelacton

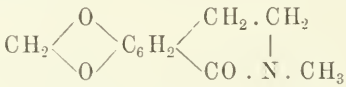


Da ferner die ω-Aminoäthylpiperonylcarbonsäure neben Hemipinsäure bei der hydrolytischen Aufspaltung der Berberilsäure entsteht, legte Perkin der letzteren die Formel:

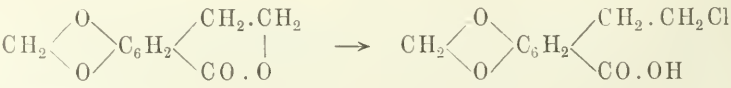
Berberilsäure



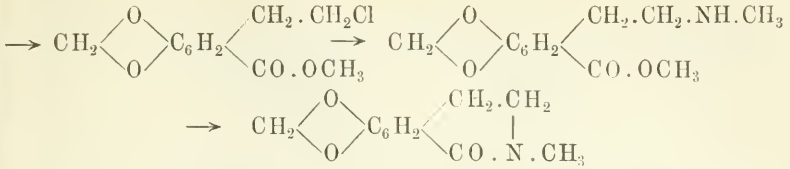
bei. Die obige Auffassung über die Constitution der Aminoäthylpiperonylcarbonsäure wurde noch dadurch erhärtet, dass es Perkin gelang, das von Freund und Will [1]) dargestellte Oxyhydrastinin, welchem die Constitution:



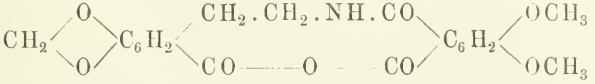
zukommt (S. 391), aus jener Carbonsäure synthetisch darzustellen. Das ω-Hydroxyäthylpiperonylcarbonsäurelacton geht bei der Einwirkung von Phosphorpentachlorid in ω-Chloräthylpiperonylcarbonsäure über, deren Methylester, mit Methylamin behandelt, den entsprechenden n-Methylaminoester liefert. Dieser geht beim Kochen mit alkoholischer Kalilauge in Oxyhydrastinin über, dessen Bildung also folgende Phasen durchzumachen hat:



[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 20, II, 2404 (1887).

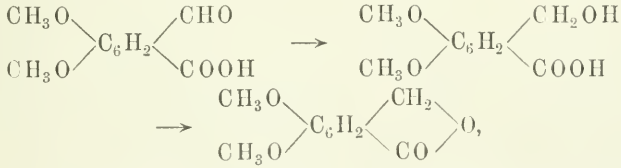


Für die Anhydroberberilsäure, $C_{20}H_{17}NO_8$, welche auch als directes Oxydationsproduct des Berberins aufgefunden wurde und die, hydrolytisch gespalten, Hemipinsäure und das Anhydrid der ω-Aminoäthylpiperonylcarbonsäure liefert, konnte dann die Formel:

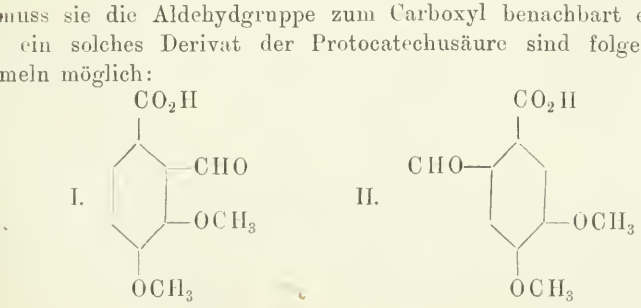


aufgestellt werden.

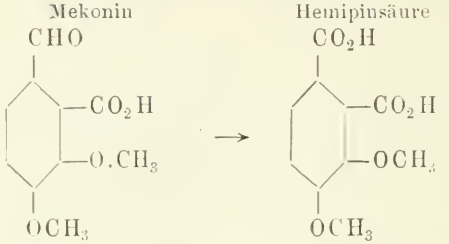
(210) Auch die hydrolytische Spaltung des Berberals, $C_{20}H_{17}NO_7$, welches eines der Producte der Oxydation von Berberin ist, wurde von Perkin studirt. Es wird beim Kochen mit verdünnter Schwefelsäure in das oben genannte Anhydrid der ω-Aminoäthylpiperonylcarbonsäure und eine einbasische Säure, $C_{10}H_{10}O_5$, zerlegt. Die Untersuchung dieser Säure ergab weitere Gesichtspunkte für die Constitutionsbestimmung des Berberins. Die Säure enthält, wie die Spaltung mit Jodwasserstoffsäure ergab, zwei Methoxylgruppen. Beim Kochen mit Kalilauge wird Veratrinsäure oder Dimethylprotocatechusäure, durch Schmelzen mit Kali Protocatechusäure, gebildet. Da die Säure $C_{10}H_{10}O_5$ mit Hydroxylamin unter Bildung eines Oxims reagirt, so muss sie ein Aldehydoderivat der Dimethylprotocatechusäure sein. Da die Säure ferner durch Reduction in eine Alkoholsäure übergeht, welche, aus der alkalischen Lösung abgeschieden, unter Bildung eines phtalidähnlichen Lactons sofort Wasser abspaltet:



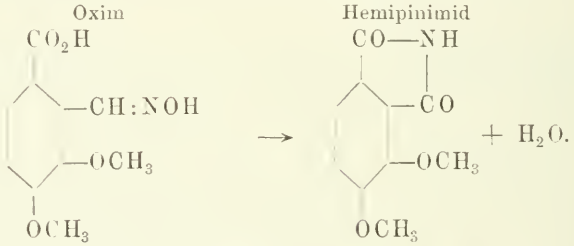
so muss sie die Aldehydgruppe zum Carboxyl benachbart enthalten. Für ein solches Derivat der Protocatechusäure sind folgende zwei Formeln möglich:



Die Formel I kommt nun deshalb allein in Betracht, weil die Aldehydosäure mit der aus Mekonin erhaltenen Hemipinsäure:

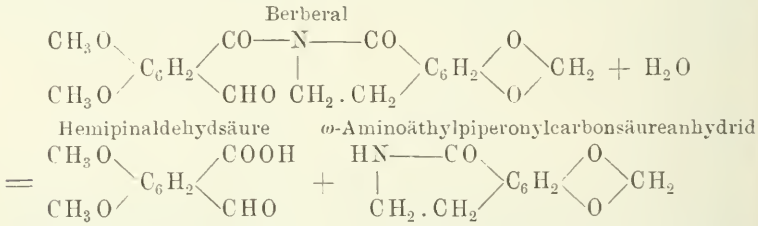


in Beziehung zu bringen ist. Das oben genannte Oxim der Aldehydosäure geht nämlich beim Schmelzen in Hemipinimid über:



Da das erwähnte phtalidartige Lacton mit Mekonin selbst nicht identisch, sondern isomer ist, so kann der Aldehydosäure nur die Formel I zukommen.

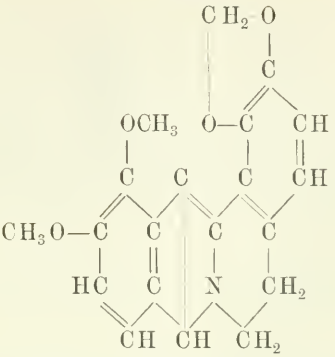
Die Constitution des Berberals liesse sich am einfachsten durch die folgende Formel ausdrücken, welche die hydrolytische Spaltung durch verdünnte Schwefelsäure am besten erläutert:



Dem entsprechend bildet sich Berberal durch Erhitzen von Hemipinaldehydsäure (Pseudoopiansäure) mit dem ω-Aminoäthylpiperonylcarbonsäureanhydrid auf 210° (Perkin), wie später (S. 407) gezeigt wird.

Die obigen Reactionen ergeben eine unverkennbare Aehnlichkeit mit den analogen Spaltungen des Papaverins, Narcotins und Hydrastins (s. diese). Hierauf, sowie auf die direct erhaltenen analytischen Ergebnisse gestützt, legt Perkin jun. dem Berberin folgende Constitution bei:

Berberin



Hiernach stellt Berberin ein complicirtes Isochinolinderivat dar. Worauf sein Färbevermögen beruht, geht aus dieser Formel nicht hervor, wenn nicht etwa die anthracenartige Bindung in dem einen stickstoffhaltigen Ringe an der chromogenen Beschaffenheit des Alkaloides Theil hätte.

Darstellung und Eigenschaften.

(211) Das Verfahren zur Isolirung des Berberins ist ein verschiedenes, je nach der dasselbe enthaltenden Pflanze, es mag jedoch genügen, hier auf die betreffenden Publicationen hinzuweisen [1]).

Zur Reindarstellung des Berberins bedient man sich der schwer löslichen Acetonverbindung, $C_{20}H_{17}NO_4 . C_3H_6O$, welche als citronengelbes Krystallpulver herausfällt, wenn man eine heisse, filtrirte Lösung von 50 g krystallisirtem Berberinsulfat in 1 Liter Wasser mit 500 g Aceton und Natronlauge bis zur alkalischen Reaction versetzt. Um daraus das Berberin wieder abzuscheiden, kocht man 2 g der Verbindung mit 50 ccm absolutem Alkohol und 5 ccm Chloroform während 12 Stunden. Man verdunstet das Lösungmittel und krystallisirt den Rückstand aus Wasser um.

Das so gereinigte Berberin bildet gelbbraune Nadeln oder feine Prismen, die 6 Mol. Krystallwasser enthalten. Nach dem Trocknen bei 100° enthält die Base noch 2 bis $2^1/_2$ Mol. Wasser. Berberin schmilzt bei 145° resp. zersetzt sich oberhalb 150°. Es ist inactiv, löst sich bei 21° in 4,5 Thln. Wasser und ist in heissem Wasser und Alkohol leicht löslich. Aether, Essigäther, Benzol und Ligroin nehmen es nur schwierig auf. In Chloroform löst sich Berberin relativ schwer und krystallisirt wieder daraus in triklinen Tafeln, welche 1 Mol. Chloroform enthalten. Ausser mit Chloroform und Aceton (s. oben) tritt die frisch gefällte Base mit vielen anderen Körpern, wie Alkohol,

[1]) Merril, Jahresber. *1864*, S. 452; Stenhouse, ibid. *1867*, S. 531; Gaze, Inaug.-Diss., Marburg 1890; Rüdel, Inaug.-Diss., Marburg 1891, etc.

Bromoform, Schwefelwasserstoff etc. zusammen. Die wichtigeren Spaltungen wurden schon oben erwähnt.

Die Salze des Berberins sind goldgelb gefärbt und meistens gut krystallisirt. Von denselben seien folgende erwähnt:

Das Hydrochlorid, $C_{20}H_{17}NO_4.HCl + 4H_2O$, krystallisirt aus verdünntem Weingeist in hellorange gefärbten, kleinen Nadeln.

Das Hydrojodid, $C_{20}H_{17}NO_4.HJ$, bildet kleine gelbe Krystalle, die in kaltem Wasser sehr schwer löslich sind (1 : 2130).

Das Nitrat, $C_{20}H_{17}NO_4.HNO_3$, krystallisirt in feinen, ins Grünliche spielenden, gelben Nadeln, die in Wasser und Weingeist besonders schwer löslich sind.

Das Chromat, $C_{20}H_{17}NO_4.H_2CrO_4$, fällt auf Zusatz von Kaliumbichromat zur Lösung des salzsauren Salzes aus und krystallisirt aus heissem Wasser in orangegelben, in Wasser sehr schwer löslichen Nadeln.

Das Perjodid, $C_{20}H_{17}NO_4.HJ.J_2$, ist für das Berberin charakteristisch. Es entsteht durch Fällen des Hydrochlorids mit Jodjodkaliumlösung. Es bildet, aus heissem Alkohol umkrystallisirt, lange, braune, diamantglänzende Nadeln, die in Wasser und kaltem Alkohol unlöslich sind.

Berberinpolysulfide. Die Verbindung $C_{20}H_{17}NO_4.H_2S_6$ entsteht auf Zusatz von braungelbem Schwefelammonium zu einer alkoholischen Berberinsulfatlösung. Es bildet braune glänzende Krystalle. Gelbes Schwefelammonium erzeugt rothbraune, geruchlose, in Alkohol leichter lösliche Nadeln des Hydropentasulfids, $C_{20}H_{17}NO_4.H_2S_5$.

Die wässerige Lösung von Berberin ist gelb; verdünnte Säuren rufen darin keine Farbenveränderungen hervor. Auf Zusatz von Kalk oder Alkalien wird es dagegen roth gefärbt. Chlorwasser erzeugt in der Lösung des Hydrochlorids eine blutrothe Färbung, und Ammoniak scheidet aus der Lösung eine schwarze pulverige Fällung aus.

Zum Nachweis von Berberin kommen folgende beiden Reactionen in Betracht. Fügt man zu 10 ccm einer wässerigen Berberinlösung 3 ccm Salpetersäure (spec. Gew. 1,185), so scheiden sich nach kurzer Zeit gelbe Nadeln des Nitrates aus. Wird eine Lösung von etwa 0,01 g Berberin in 10 ccm Wasser mit 10 ccm verdünnter Schwefelsäure und 5 g Zink versetzt und vorsichtig erwärmt, so entfärbt sich die Lösung allmählich. Salpetersäure färbt nachher die Flüssigkeit wieder gelb resp. roth [1]).

Mit Aethyljodid verbindet sich Berberin zu einem Additionsproduct, $C_{20}H_{17}NO_4.C_2H_5J$, welches aus Alkohol kleine gelbbraune Krystalle

[1]) Vgl. in Betreff der Reactionen des Berberins Lenz, Zeitschr. f. anal. Chem. 24, 157 (1885).

bildet. Dieses Additionsproduct ist indess weit unbeständiger als diejenigen anderer tertiärer Basen, indem es schon durch Chlorsilber in Berberinhydrochlorid übergeführt wird [1]).

Berberin wirkt bei Kaninchen toxisch unter Störungen der Respiration und Parese, bei grösseren Thieren und beim Menschen bewirkt es selbst bei grösseren Dosen (die bis auf 4 g des salzsauren Salzes gesteigert worden sind) keine erheblichen Störungen. Therapeutisch wird das Alkaloid als Stomaticum, besonders in der Reconvalescenz nach Fiebern, sowie gegen Malariamilzgeschwülste gebraucht.

Hydroberberin, $C_{20}H_{21}NO_4$.

(212) Diese von Hlasiwetz und Gilm [2]) zuerst erhaltene Base entsteht beim Kochen einer wässerigen Lösung von Berberinsulfat unter Zusatz von Eisessig mit Zink und einiger Streifen Platinblech, bis die Lösung weingelb geworden ist. Es fällt die Base durch Zusatz von überschüssigem Ammoniak in bräunlichen, dicken Flocken aus; man löst sie in Chloroform und überschichtet die Lösung mit Alkohol. Durch Umkrystallisation aus Alkohol oder Benzol [3]) wird Hydroberberin in flachen, monoklinen Nadeln oder gelblichweissen, kleinen Prismen erhalten, welche bei 167° schmelzen.

Hydroberberin ist in Wasser unlöslich, löst sich aber in Chloroform und Schwefelkohlenstoff leicht, schwieriger in Alkohol. Salpetersäure und andere Oxydationsmittel wandeln es wieder leicht in Berberin um.

Durch Einwirkung von überschüssigem Brom auf eine wässerige Hydroberberinsulfatlösung, sowie auf Zusatz von Brom zu einer Chloroformlösung der Base entsteht ein Perbromid des Hydroberberinhydrobromids, $C_{20}H_{21}NO_4 . HBr . Br_4$, welches ein dunkelbraunes, nach Brom riechendes Pulver bildet. Beim längeren Kochen mit Alkohol geht es in ein bei 175 bis 178° schmelzendes Hydroberberindibromid, $C_{20}H_{21}NO_4Br_2 + 3\,H_2O$, über, welches aus kochendem Alkohol in gelbbraunen Nadeln krystallisirt; beim Erhitzen auf 100° entsteht unter Bromabgabe das Hydrobromid des Dibromhydroberberins, $C_{20}H_{21}Br_2NO_4 . HBr$. Wird das Hydroberberindibromid mit alkoholischem Kali (ein Molecul) erwärmt, so erhält man einen in gelblichen Prismen krystallisirenden Körper, dessen Schmelzpunkt bei 153 bis 155° liegt. Nach der Zusammensetzung zu schliessen, würde derselbe ein Berberinhydrobromid, $C_{20}H_{18}BrNO_4$, darstellen.

Mit Säuren bildet Hydroberberin gut krystallisirende, leicht lösliche Salze, unter denen sich das Nitrat, $C_{20}H_{21}NO_4 . HNO_3$, welches

[1]) Pommerehne, Inaug.-Diss., S. 49, Marburg 1894. — [2]) Ann. Chem. Pharm., Suppl. 2, 191 (1862). — [3]) Schreiber, Inaug.-Diss., S. 40, Marburg 1888; Link, Inaug.-Diss., S. 5, Marburg 1892; Arch. Pharm. 230, 734 (1892).

glänzende Blättchen bildet, durch seine Schwerlöslichkeit auszeichnet. Platinchlorid fällt ein amorphes, fast weisses Platinsalz, $(C_{20}H_{21}NO_4 . HCl)_2PtCl_4$, aus.

(213) Hydroberberin verbindet sich mit Alkylhaloiden zu quaternären Ammoniumjodiden. Mit Jodmethyl bildet sich das Jodmethylat, $C_{20}H_{21}NO_4 . CH_3J + H_2O$, welches schwer löslich ist. Es scheidet sich in feinen gelben Krystallen ab, die sich bei 212° zersetzen (Schreiber[1]).

Das Jodäthylat, $C_{20}H_{21}NO_4 . C_2H_5J + H_2O$, wurde zuerst von Bernheimer[2]) dargestellt. Es krystallisirt in schwer löslichen, gelblich weissen Prismen, welche bei 225 bis 226° schmelzen.

Wie Gaze[3]) fand, gehen die Alkyljodide, mit Silberhydroxyd behandelt, in krystallisirte Ammoniumhydroxyde über; diese gehen beim Erhitzen im Wasserstoffstrome auf 100° in alkylirte Hydroberberine über. Letztere krystallisiren ebenfalls gut und besitzen neutrale Reaction.

Aus dem Jodmethylat entsteht somit nach der Gleichung:

$$C_{20}H_{21}NO_4 . CH_3J + AgOH = AgJ + C_{20}H_{21}NO_4 . (CH_3)OH$$

zunächst Hydroberberinmethylammoniumhydroxyd, $C_{21}H_{24}NO_4 . OH + 4H_2O$, welches aus Aceton als bei 162 bis 164° schmelzendes Krystallpulver erhalten wird. Dieses verwandelt sich in der angegebenen Weise:

$$C_{20}H_{21}NO_4(CH_3)OH = H_2O + C_{20}H_{20}NO_4(CH_3)$$

in das Methylberberin, $C_{21}H_{23}NO_4 + 2H_2O$, welches aus Chloroform und Alkohol in Nadeln vom Schmelzpunkt 224 bis 226° krystallisirt.

Aehnlich wird aus dem Jodäthylat das Ammoniumhydroxyd, $C_{22}H_{26}NO_4 . OH + 4H_2O$, als bitter schmeckendes, bei 163 bis 165° schmelzendes krystallinisches Pulver erhalten, das, auf 100° im Wasserstoffstrome erhitzt, Aethylhydroberberin liefert (Link[4]).

$$C_{20}H_{21}NO_4(C_2H_5)OH = H_2O + C_{20}H_{20}NO_4(C_2H_5).$$

Diese Verbindung krystallisirt in weissen, luftbeständigen Nadeln von neutraler Reaction, welche sehr bitter schmecken und bei 240 bis 245° nach vorangehender Zersetzung schmelzen. Sie enthält lufttrocken drei Molecule Krystallwasser; der auf 100° bis zum constanten Gewicht getrocknete Körper hat die Zusammensetzung $C_{22}H_{25}NO_4 + H_2O$. Das letzte Wassermolecul scheint nicht als Krystallwasser gebunden zu sein. Durch Einwirkung von Jodäthyl wird unter Addition kein Jodäthylat, sondern das Hydrojodid des Aethylhydroberberins gebildet, woraus hervorgeht, dass das Aethylhydroberberin kein tertiäres Amin darstellt.

[1]) Inaug.-Diss., S. 44. — [2]) Gazz. chim. ital. **13**, 343 (1884). — [3]) Inaug.-Diss., Marburg 1890. — [4]) Inaug.-Diss., S. 22, Marburg 1892.

Die stickstoffhaltigen Oxydationsproducte des Berberins.

(214) Wie in der Einleitung erwähnt, gelang es Perkin jun.[1]) durch gemässigte Oxydation des Berberins mit Kaliumpermanganat eine Reihe von Oxydationsproducten, nämlich:

Oxyberberin	$C_{20}H_{17}NO_5$,
Dioxyberberin	$C_{20}H_{17}NO_6$,
Berberal	$C_{20}H_{17}NO_7$,
Berilsäure	$C_{20}H_{15}NO_8$,
Anhydroberberilsäure .	$C_{20}H_{17}NO_8$,
Berberilsäure	$C_{20}H_{19}NO_9$,

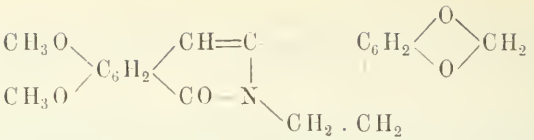
zu erhalten, unter denen einige in theoretischer Hinsicht wichtig sind, da ihre Untersuchung zur Aufklärung der Constitution des Alkaloids führte.

Bei der Oxydation versetzte Perkin eine Lösung von 7 g salzsaurem Berberin in 500 ccm Wasser mit 1 g Kaliumcarbonat, erwärmte sie auf 70° und liess eine heisse Lösung von 9 g Kaliumpermanganat in 500 ccm Wasser zufliessen. Der Braunstein wird durch Einleiten von Schwefeldioxyd aufgelöst, wobei Oxyberberin, Dioxyberberin und Berilsäure in Lösung gehen. Dem abfiltrirten Niederschlag, einer Mischung von Berberal, Anhydroberberilsäure und Berberilsäure wird letztere durch Schütteln mit verdünnter Sodalösung bei 40° entzogen. Das ungelöst gebliebene wird in heisser, 90proc. Essigsäure beim Kochen gelöst. Nach mehrtägigem Stehen hat sich die Anhydroberberilsäure abgeschieden, während Berberal gelöst bleibt.

Wird die nach Auflösen des Manganperoxydes vermittelst schwefliger Säure entstehende saure Flüssigkeit auf die Hälfte eingedampft, so scheidet sich ein Niederschlag ab, welcher mehrmals mit 5 proc. Salzsäure zur Entfernung unorganischer Verunreinigungen behandelt wird. Der Rückstand wird mit Eisessig gekocht, bis $^2/_3$ gelöst werden. Die heiss filtrirte Fällung stellt Dioxyberberin dar, während Oxyberberin in Lösung geht und durch Abdampfen derselben auf die Hälfte als essigsaures Salz abgeschieden wird. Auch kann das Gemenge von Oxy- und Dioxyberberin durch Lösen in alkoholischem Kali getrennt werden (s. unten). Wird die heisse Lösung filtrirt und rasch abgekühlt, so krystallisirt zunächst Oxyberberin aus.

(215) Oxyberberin, $C_{20}H_{17}NO_5$, für welches Perkin die Constitution:

[1]) Journ. Chem. Soc. 55, 63 (1889); 57, 991 (1890); Ber. deutsch. chem. Ges. 22, Ref. 194 (1889); 24, Ref. 157 (1891); Chem. Centralbl. *1890*, II, 558.

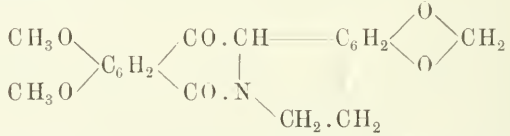


in Erwägung zieht, krystallisirt aus Xylol in gelben glänzenden Tafeln, die bei 198 bis 200° schmelzen. Der Körper ist in heissem Eisessig leicht löslich, unter Bildung eines Acetats, $C_{20}H_{17}NO_5 . C_2H_4O_2$, welches in glänzenden gelben Krystallen abgeschieden wird. In Wasser ist Oxyberberin unlöslich. Löst man es in 50proc. Schwefelsäure auf und setzt einen Tropfen Salpetersäure hinzu, so färbt es sich tiefbraun, dann violett.

Dioxyberberin, $C_{20}H_{17}NO_6$, dessen Trennung von Oxyberberin oben beschrieben wurde, wird zur Reinigung aus Anilin umkrystallisirt. Es krystallisirt in gelben Nadeln, welche in den gewöhnlichen Solventien so gut wie unlöslich sind. Von einer heissen Lösung von Kali in Alkohol wird es leicht aufgenommen. Beim Erkalten krystallisirt das Salz $C_{20}H_{18}NO_7K$ aus, welches nach der Gleichung:

$$C_{20}H_{17}NO_6 + KOH = C_{20}H_{18}NO_7K$$

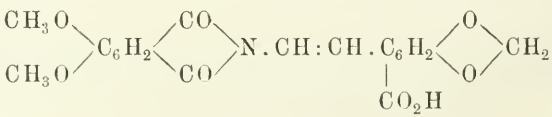
entsteht. Statt der entsprechenden Säure wird aus dem Salze Dioxyberberin durch Säuren wieder abgeschieden. Dioxyberberin, für welches Perkin die Formel:



in Betracht zieht, löst sich in concentrirter Schwefelsäure mit violettrother Farbe, die beim Erwärmen in olivengrün umschlägt.

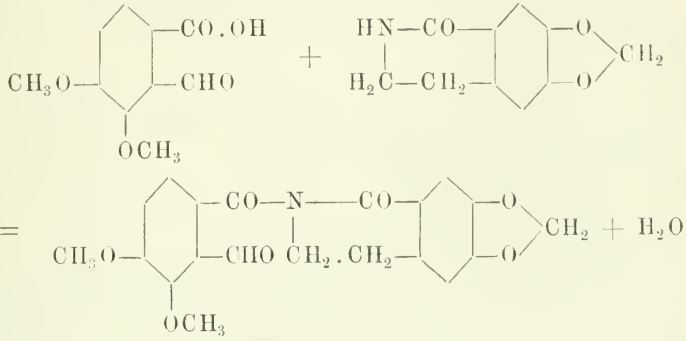
Berilsäure, $C_{20}H_{15}NO_8$, bleibt, wie oben erwähnt, in der beim Abscheiden des Oxy- und Dioxyberberins restirenden Mutterlauge. Das eingedampfte Filtrat wird 20mal mit Aether ausgeschüttelt, der Aether abdestillirt, und der Rückstand mit sodahaltigem Wasser erwärmt, wobei Berilsäure gelöst wird, während darin ausserdem vorhandenes Hemipinsäureanhydrid zurückbleibt. Die filtrirte Lösung scheidet beim Erkalten ω-Aminoäthylpiperonylcarbonsäureanhydrid (S. 396) ab, und giebt beim Versetzen mit Salzsäure Berilsäure. Letztere krystallisirt man aus Eisessig um und erhält sie dann in glänzenden, bei 198 bis 200° unter Zersetzung schmelzenden Tafeln, welche in Wasser schwer, in kochendem Eisessig leicht löslich sind.

Nach Perkin soll der Berilsäure folgende Constitution zukommen:



Berberal, $C_{20}H_{17}NO_7$, bleibt (s. oben) beim Umkrystallisiren des Berberilsäureanhydrids aus 90 proc. Essigsäure in der Mutterlauge gelöst. Diese wird verdampft und der Rückstand aus heissem Wasser umkrystallisirt.

Perkin bewirkte die partielle Synthese des Körpers durch Erhitzen von Pseudoopiansäure (Hemipinaldehydsäure) mit dem Anhydrid der ω-Aminoäthylpiperonylcarbonsäure auf 210°:



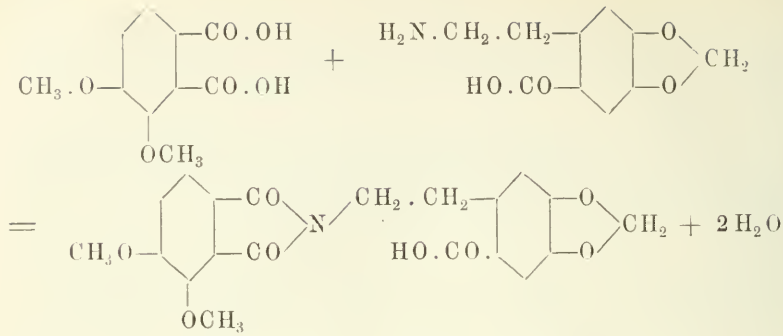
Berberal krystallisirt aus Alkohol in perlmutterglänzenden, bei 148 bis 150° schmelzenden Tafeln, die in kaltem Alkohol und kochendem Wasser schwer löslich sind. Wie schon erwähnt (S. 400), zerfällt es beim Kochen mit verdünnter Schwefelsäure in die obigen Componenten. Es reagirt mit Phenylhydrazin, was die Gegenwart eines Aldehydcarbonyls andeutet.

(216) Berberilsäureanhydrid, $C_{20}H_{17}NO_8$, dessen Bildung und Isolirung oben erläutert wurde, krystallisirt aus Eisessig in flachen glänzenden Tafeln, welche bei 236 bis 237° schmelzen. Es ist in heissem Eisessig leicht, in Alkohol, Aceton, Ligroin und Benzol schwer löslich. Eine Sodalösung nimmt es bei 40° noch unzersetzt auf. Dagegen lösen es Alkalien und Ammoniak zu den entsprechenden Salzen der Berberilsäure (siehe unten). Umgekehrt wird es aus dieser Säure beim Erhitzen für sich oder Kochen mit verdünnter Schwefelsäure gebildet.

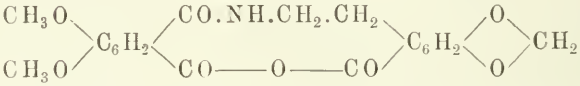
Synthetisch stellte Perkin das Berberilsäureanhydrid durch Erhitzen von Hemipinsäure mit ω-Aminoäthylpiperonylcarbonsäure dar, wobei die Wasserabspaltung in folgender Weise stattfinden könnte (s. die Formel a. f. S.).

Dieser Formel entspricht die Bildung eines Kupfer- und Silbersalzes, $(C_{20}H_{16}NO_8)_2Cu$ und $C_{20}H_{16}NO_8Ag$, sowie eines Methylesters, $C_{20}H_{16}NO_8(CH_3)$, welcher bei Einwirkung von Methyljodid auf das Silbersalz entsteht und bei 178 bis 179° schmilzt.

Dagegen spricht die Bildung eines ziemlich beständigen Acetyl-

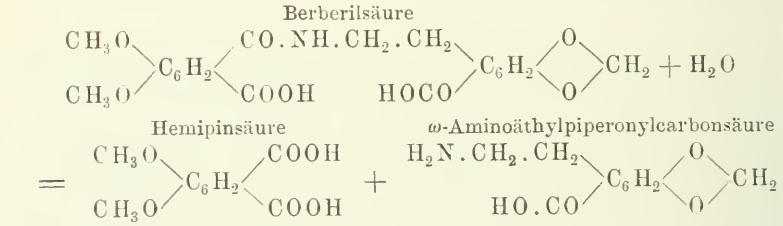


derivates, $C_{20}H_{16}NO_8(C_2H_3O)$ nicht für die Carbonsäureformel, weshalb Perkin eine andere in Betracht zieht:



Berberilsäure, $C_{20}H_{19}NO_9$, findet sich, wahrscheinlich als secundäres Product, unter den bei der Oxydation von Berberin entstehenden Körpern. Sie bildet Körner, die bei 177 bis 182° unter Bildung des Anhydrids schmelzen und in Alkohol leicht löslich sind. Sie ist eine zweibasische Säure, wie die Zusammensetzung des Silbersalzes. $C_{20}H_{17}NO_9Ag_2$, sowie des bei 173 bis 174° schmelzenden Dimethylesters, $C_{20}H_{17}NO_9(CH_3)_2$ anzeigt.

Die Spaltung der Berberilsäure durch verdünnte Schwefelsäure wurde schon oben gedacht. Sie findet nach folgender Gleichung statt:



Die ω-Aminoäthylpiperonylsäure geht dann secundär in ihr Anhydrid über (vergl. S. 396).

II. Weitere Berberisalkaloide.

(217) Im Anschluss an Berberin sollen hier noch die beiden folgenden Alkaloide:

Oxyacanthin . . $C_{19}H_{21}NO_3$ und
Berbamin. . . . $C_{18}H_{19}NO_3 + 2H_2O$

behandelt werden, welche ersteres in der Wurzel von *Berberis vulgaris* und *B. aquifolia* begleiten.

Oxyacanthin, $C_{19}H_{21}NO_3$.

(218) Nach Polex[1]) (1836) enthält die Wurzelrinde von *Berberis vulgaris* neben Berberin ein anderes Alkaloid, welches Oxyacanthin genannt wurde. Dieser Befund wurde von Wacker[2]) bestätigt, welcher für die Base den Namen Vinetin vorschlug, um eine Verwechselung mit einem Bitterstoff aus *Crataegus oxyacantha* vorzubeugen. Nach Hesse[3]) enthalten dagegen die Mutterlaugen von Berberin mehrere Alkaloide, von denen er zwei in folgender Weise isolirte. Die Mutterlauge vom salzsauren Berberin wurde mit Soda ausgefällt, der Niederschlag mit Aether behandelt, der in Aether lösliche Theil in Essigsäure gelöst, und die Lösung mit Natriumsulfat versetzt. Es scheidet sich das Sulfat einer Base aus, auf welche er den Namen Oxyacanthin übertrug. Die aus der Mutterlauge mittelst Soda abgeschiedenen Basen wurden wieder in Essigsäure gelöst, und nun durch Zusatz von Natriumnitrat das salpetersaure Salz einer zweiten Base, des Berbamins, gefällt. Für Oxyacanthin stellte Hesse zunächst die Formel $C_{19}H_{21}NO_3$ auf, gab indess demselben auf Grund späterer Analysen die Formel $C_{18}H_{19}NO_3$, welche nach ihm auch dem Berbamin zukommt.

Nach Stubbe[4]) enthält auch die Wurzel von *Berberis aquifolium*, ausser Berberin, die beiden von Hesse isolirten Basen. Dies wurde kurz darauf von Rüdel[5]) bestätigt, welcher Oxyacanthin und Berbamin sowohl aus *Berberis vulgaris*, wie aus *B. aquifolium* isolirte und mit einander sorgfältig verglich. Rüdel konnte ferner nachweisen, dass die beiden Basen mit einander nicht isomer, sondern homolog sind, indem dem Oxyacanthin die Formel $C_{19}H_{21}NO_3$, dem Berbamin die Formel $C_{18}H_{19}NO_3$ zukommt. Diese Resultate wurden von Pommerehne[6]) vollauf bestätigt, weshalb die Zusammensetzung der beiden Basen als festgestellt gelten kann.

(219) Das nach dem Verfahren von Hesse (vergl. oben[7]) dargestellte Oxyacanthin fällt, aus seinen Salzen vermittelst Ammoniak abgeschieden, als voluminöse, weisse flockige Masse aus. In diesem Zustande schmilzt es unscharf bei 138 bis 146°. Aus Aether oder Alkohol lässt es sich in nadelförmigen Krystallen erhalten (Hesse), welche bei 208 bis 214° schmelzen, aus Ligroin in kleinen, weissen Warzen vom Schmelzpunkt 175 bis 185° (Rüdel). Die amorphe Modification ist bei weitem löslicher als die krystallisirte. Oxyacanthin dreht die Polarisationsebene nach rechts. Nach Pommerehne zeigt eine Lösung

[1]) Arch. Pharm. [2] 6, 271 (1836). — [2]) Chem. Centralbl. *1861*, S. 321. — [3]) Ber. deutsch. chem. Ges. 19, II, 3190 (1886). — [4]) Inaug.-Diss., Marburg 1890. — [5]) Inaug.-Diss., Marburg 1891. — [6]) Inaug.-Diss., Marburg 1894. — [7]) In Betreff kleinerer Abweichungen in der Darstellungsmethode wird auf die erwähnten Publicationen von Rüdel und Pommerehne verwiesen.

von 0,3754 g Base in 27,3966 g Alkohol (spec. Gewicht 0,8895 bis 20°) bei 20° das Drehungsvermögen $[\alpha]_D = +174° 5'$.

Oxyacanthin löst sich in concentrirter Salpetersäure mit gelbbrauner Färbung, in concentrirter Schwefelsäure farblos; auf Zusatz von Salpetersäure zu letzterer Lösung wird sie schwach gelb, dann röthlich braun, schliesslich röthlich gelb gefärbt. Vanadinschwefelsäure färbt die Base schmutzig violett, später röthlich violett. Bromwasser erzeugt eine gelbe Fällung. Aus einer Lösung von jodsaurem Kalium in verdünnter Schwefelsäure wird Jod frei gemacht. In eine verdünnte Lösung von Ferricyankalium in Ferrichlorid eingetragen, erzeugt Oxyacanthin bald eine blaue Färbung.

Das salzsaure Salz, $C_{19}H_{21}NO_3 . HCl + 2H_2O$, krystallisirt in kleinen, farblosen Nadeln, deren wässerige Lösung bei $p = 2$, $t = 15°$ die Drehung $[\alpha]_D = -163.6°$ zeigt.

Das Nitrat, $C_{19}H_{21}NO_3 . HNO_3 + 2H_2O$, ist in kaltem Wasser ziemlich schwer löslich und krystallisirt daraus in kleinen, glänzenden Nadeln oder Warzen, die bei 195 bis 200° verkohlen.

Das Platinsalz, $(C_{19}H_{21}NO_3 . HCl)_2PtCl_4 + 5H_2O$, ist ein gelblich weisser Niederschlag.

Oxyacanthin ist in Natronlauge unlöslich. Von alkoholischem oder wässerigem Kali, sowie von Barytwasser wird es nach Hesse in das Kaliumsalz einer isomeren Verbindung, des β-Oxyacanthins, übergeführt, welche sich indess nicht isoliren lässt, indem die Kaliumverbindung mit Säuren gewöhnliches Oxyacanthin liefert. Nach Pommerehne[1]) enthält Oxyacanthin ein Sauerstoffatom in Form einer Hydroxylgruppe, da ein, allerdings nicht gut definirtes, Benzoylderivat daraus dargestellt werden konnte. Die beiden anderen Sauerstoffatome sind dagegen in Form von Methoxylen vorhanden. Die Formel des Oxyacanthins kann demnach

$$C_{17}H_{14}(OH)(OCH_3)_2N$$

geschrieben werden.

Mit Methyljodid tritt Oxyacanthin zu dem Jodmethylat, $C_{19}H_{21}NO_3 . CH_3J + 2H_2O$, zusammen. Dieses wird aus Alkohol in kleinen harten Krystallen abgeschieden, welche bei 248 bis 250° schmelzen (Pommerehne).

Berbamin, $C_{18}H_{19}NO + 2H_2O$.

(220) Diese sowohl in *Berberis vulgaris*, wie in *B. aquifolium* enthaltene Base, kommt auch, wie oben (S. 409) erwähnt, nach Hesse[2]) in der Mutterlauge des Berberins vor und kann nach Entfernung des Oxyacanthins aus der essigsauren Lösung vermittelst Natriumnitrat

[1]) Inaug.-Diss., S. 31. — [2]) Ber. deutsch. chem. Ges. 19, II, 3193 (1886).

abgeschieden werden. Hesse stellte für die Base die obige Formel auf, die von Rüdel[1]) und Pommerehne[2]), welche das Alkaloid näher untersuchten, bestätigt wurde.

Berbamin wird aus der Lösung seines Nitrates vermittelst Ammoniak als krystallinisch flockiger Niederschlag erhalten, welcher aus Alkohol in kleinen Blättchen krystallisirt, die wasserfrei bei 156° schmelzen. Nach Rüdel, welcher offenbar mit einem Gemenge von Berbamin und Oxyacanthin gearbeitet hat, wird es aus Ligroin theils amorph, theils in kleinen Warzen krystallisirend erhalten. Der Schmelzpunkt wird zu 197 bis 210° angegeben.

Berbamin zeigt nach Beobachtungen von Rüdel die gleichen Farbenreactionen wie Oxyacanthin (S. 410), was auf einer wahren Homologie beruhen könnte.

Die Salze sind in Wasser leicht löslich und gut krystallisirend (Hesse). Das Hydrochlorid bildet Blättchen, das Nitrat Nadeln.

Das Sulfat, $(C_{18}H_{19}NO_3)_2 . H_2SO_4 + 4\,H_2O$, tritt aus verdünntem Alkohol in kleinen Blättchen oder Nadeln auf (Rüdel).

Das Platinsalz, $(C_{18}H_{19}NO_3 . HCl)_2PtCl_4 + 5\,H_2O$, ist ein gelber, krystallinischer Niederschlag, der in Wasser wenig löslich ist. Auch das Goldsalz, $(C_{18}H_{19}NO_3 . HCl)AuCl_3 + 5\,H_2O$, ist eine amorphe, goldgelbe Masse.

[1]) Inaug.-Diss., S. 23, Marburg 1890. — [2]) Inaug.-Diss., S. 36, Marburg 1894.

4. Corydalisalkaloide.

(221) Im Jahre 1826 entdeckte Wackenroder [1]) in der *Radix aristolochiae cavae*, der Wurzel von *Corydalis cava* (syn. *Bulbocapnus cavus*, *Corydalis tuberosa*, *Corydalis bulbosa*), einer der Familie *Fumariaceae* angehörigen, in der nördlich gemässigten Zone ziemlich verbreiteten Pflanze, eine Base, das Corydalin. Wie viele andere in derselben Zeit aufgefundene Pflanzenbasen war dieses Corydalin keine einheitliche Substanz. Da sich die älteren Arbeiten [2]), unter denen die von Peschier, Winkler, Doebereiner, Ruickholdt, Müller und Leube zu nennen sind, auf ein solches nicht einheitliches Material beziehen, haben sie nur wenig zur Kenntniss der Corydalisbasen beigetragen. Wicke [3]) arbeitete schon mit reinerem, wenn auch nicht mit ganz reinem Material. Er zog die Drogue mit Schwefelsäure enthaltendem Wasser aus, fällte das Extract mit metawolframsaurem oder phosphorwolframsaurem Natrium, entzog dem mit Kreide eingetrockneten Niederschlage die Base mit Alkohol und erhielt so das Corydalin, nach Umkrystallisiren aus Alkoholäther, in blendend weissen Krystallen vom Schmelzpunkte 130°. Die Analyse führte zu der Formel $C_{18}H_{19}NO_4$. Es gelang ihm ausserdem, gut krystallisirende Salze darzustellen. Durch Einwirkung von Jodäthyl stellte er ein Jodäthylat dar, woraus die tertiäre Natur des Corydalins hervorgeht.

Durch die Arbeit von Wicke schien die Frage über die Zusammensetzung des Corydalins erledigt. Spätere Arbeiten von Reichwald [4]), welcher der Base die Formel $C_{20}H_{19}NO_2$ und den Schmelzpunkt 197° beilegte, sowie von Adermann [5]) und Birsmann [6]) widersprachen indess den Angaben von Wicke gänzlich. Nach Adermann enthält die Drogue drei Alkaloide, welche er isolirte. Benzol entzieht dem sauren Auszuge eine tertiäre Base, die bei 138° schmilzt und mit

[1]) Berzelius' Jahresber. 7, 220 (1826). — [2]) Eine Zusammenstellung über diese Arbeiten findet sich in der organischen Chemie von Gmelin-Kraut 4, 1993 (1866), sowie bei Hilger-Husemann, Die Pflanzenstoffe (1882), S. 790. — [3]) Ann. Chem. Pharm. 137, 274 (1866). — [4]) Inaug.-Diss., Dorpat 1888. — [5]) Inaug.-Diss., Dorpat 1890; Chem. Centralbl. *1891*, I, 978. — [6]) Inaug.-Diss., Dorpat 1892.

Hydroberberin entweder isomer oder nahe verwandt sein soll, da sie durch Oxydation Berberin liefert. In die alkalische Chloroformausschüttelung gehen zwei Alkaloide, Corydalin und Berberin, die er vermittelst der Hydrochloride trennt. Dieses Corydalin krystallisirt aus Benzol in weissen, seideglänzenden Nadeln, welche reducirende Eigenschaften besitzen. Es soll nach Birsmann bei 163° schmelzen und die Zusammensetzung $C_{22}H_{23}NO_4$ besitzen.

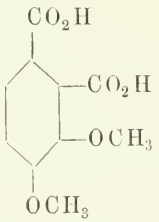
(222) Darauf haben sich Dobbie und Lauder[1]) und gleichzeitig Freund und Josephy[2]) mit der Untersuchung von *Corydalis cava* beschäftigt.

Dobbie und Lauder beschreiben das Corydalin als bei 134,5° schmelzenden Körper, dem sie zuerst die Formel $C_{22}H_{28}NO_4$, später $C_{22}H_{29}NO_4$ beilegen, und das beim Erhitzen mit Jodwasserstoff vier Methyle abspaltet:

$$C_{18}H_{17}(O.CH_3)_4N + 4\,HJ = C_{18}H_{17}(OH)_4N + 4\,CH_3J.$$

Dass diese Methyle als Methoxyle vorhanden sind, geht daraus hervor, dass weder Phosphorpentachlorid noch Phenylhydrazin auf das Corydalin einwirken.

Bei der Oxydation des Corydalins mit Kaliumpermanganat erhielten Dobbie und Lauder eine vierbasische Säure, Corydalinsäure, $C_{19}H_{21}NO_{11}$, in welcher noch die vier Methoxylgruppen des Corydalins vorhanden sind, da sie mit Jodwasserstoffsäure vier Methylgruppen als Methyljodid entbindet. Die Mutterlaugen nach der Oxydation enthalten ferner Hemipinsäure oder 3, 4-Dimethoxy-1, 2-phtalsäure:



welche auch durch Oxydation von Narcotin entsteht. Dobbie und Lauder nahmen an, dass die Corydalinsäure, $C_{11}H_5N(OCH_3)_4(CO_2H)_4$, einen Benzol- und einen Pyridinring enthält. Bei der Einwirkung von rauchender Jodwasserstoffsäure wird der Benzolring in Form von Protocatechusäure, die hierbei als Hauptproduct entsteht, abgespalten. Von den Methoxylgruppen sind zwei auf den Benzol- und zwei auf den Pyridinring vertheilt. Es sei wahrscheinlich, dass Corydalin ein Alkaloid desselben Typus wie Papaverin, Narcotin und Hydrastin ist; doch enthält es den Isochinolin- und Benzolring direct an einander gebunden.

[1]) Chem. Centralbl. *1892*, I, 442; II, 220; *1893*, I, 784; *1894*, I, 387; *1895*, I, 220. — [2]) Ann. Chem. Pharm. 277, 1 (1893).

Ferner isolirten Dobbie und Lauder[1]) durch Erschöpfung des rohen Corydalins mit heissem Wasser eine weitere Base, das Corytuberin, $C_{19}H_{25}NO_4$. Dieses Alkaloid schwärzt sich bei 200° und zersetzt sich dann, ohne zu schmelzen. Es bildet ein Jodmethylat, $C_{19}H_{25}NO_4 . CH_3J$, und spaltet mit Jodwasserstoff zwei Methylgruppen ab.

(223) Die mit den Veröffentlichungen der letzteren Forscher gleichzeitig erschienene Arbeit von Freund und Josephy[2]) enthält eine genaue Beschreibung von vier Corydalis-Alkaloiden, nämlich Corydalin, Schmelzpunkt 134°, dem sie die um zwei Wasserstoffatome ärmere Formel $C_{22}H_{27}NO_4$ beilegen, Bulbocapnin, Schmelzpunkt 199°, welches in Alkalien löslich ist und die Zusammensetzung $C_{19}H_{19}NO_4$ hat, Corycavin vom Schmelzpunkt 214 bis 215°, von der Formel $C_{23}H_{23}NO_5$, sowie Corybulbin vom Schmelzpunkt 206 bis 208°. Der letztgenannten Base legen Dobbie und Lauder[3]) die Formel $C_{21}H_{25}NO_4$ bei; nach ihnen erweicht sie bei 210°, um erst bei 238 bis 240° zu schmelzen.

Schon früher hatte E. Schmidt[4]) gefunden, dass überschüssiges Jod dem Corydalin vier Atome Wasserstoff entzieht, unter Bildung von Dehydrocorydalin, $C_{22}H_{23}NO_4$:

$$\underset{\text{Corydalin}}{C_{22}H_{27}NO_4} + 4J = \underset{\text{Dehydrocorydalin}}{C_{22}H_{23}NO_4} + 4HJ.$$

Mit Bezug hierauf weist er auf die Analogie des Corydalins mit dem Hydroberberin hin, welches mit Jod ähnlich reagirt unter Bildung von Berberin:

$$\underset{\text{Hydroberberin}}{C_{20}H_{21}NO_4} + 4J = \underset{\text{Berberin}}{C_{20}H_{17}NO_4} + 4HJ.$$

Da Berberin zwei Methoxylgruppen und ausserdem eine Gruppe $<\!\!\begin{matrix}O\\O\end{matrix}\!\!>CH_2$ enthält, Corydalin resp. Dehydrocorydalin aber vier Methoxylgruppen, drückt er die Beziehungen der beiden Basen durch die Formeln:

$$\underset{\text{Berberin}}{C_{17}H_9N(OCH_3)_2<\!\!\begin{matrix}O\\O\end{matrix}\!\!>CH_2} \qquad \underset{\text{Dehydrocorydalin}}{C_{18}H_{11}N(OCH_3)_4}$$

aus.

Die Corydalisalkaloide und besonders die Einwirkung von Jod auf dieselben wurden ferner eingehend von Ziegenbein[5]) untersucht. Er bestätigte die obigen Formeln für Corydalin, Bulbocapnin, Corycavin und Corybulbin, sowie dass Corydalin bei der Oxydation Hemipinsäure liefert. Das Dehydrocorydalin wurde von ihm eingehend untersucht. Es lieferte beim Hydriren mit Zinkstaub in saurer Lösung eine mit

[1]) Chem. Centralbl. *1893*, I, 784. — [2]) Ann. Chem. Pharm. **277**, 1 (1893); Josephy, Inaug.-Diss., Berlin 1893. — [3]) Chem. Centralbl. *1895*, I, 220. — [4]) Ibid. *1894*, I, 1058; *1896*, II, 792. — [5]) Ibid. *1896*, II, 792.

Corydalin isomere Base und beim Entmethyliren eine Base $C_{18}H_{11}(OH)_4N$. Jene erwies sich nach der Untersuchung von Martindale[1]) als inactives Corydalin, da es sich vom letzteren hauptsächlich nur dadurch unterscheidet, dass es inactiv gegen das polarisirte Licht ist. Dagegen fand Martindale die Angaben von Dobbie und Lauder über die Entstehung der Corydalinsäure bei der Oxydation des Corydalius nicht bestätigt. Es wurde wohl Hemipinsäure unter den Producten dieser Reaction aufgefunden. Er vermuthet aber, dass die sogenannte Corydalinsäure nichts anderes gewesen sei, als mit stickstoffhaltigen Substanzen verunreinigte Hemipinsäure. Diese Auffassung scheint den Thatsachen zu entsprechen; wenigstens ist die angebliche Corydalinsäure nicht weiter aufgefunden worden (vergl. unten).

Schon früher hatten Dobbie und Marsden[2]) gezeigt, dass Dehydrocorydalin auch beim Erhitzen von Corydalin mit sehr verdünnter Salpetersäure (1 : 20) entsteht; Reductionsmittel verwandeln es in inactives Corydalin. Durch weitere Einwirkung von Salpetersäure entsteht eine zweibasische Säure, Corydinsäure, welche zwei Methoxylgruppen enthält, und demnach nach der Formel:

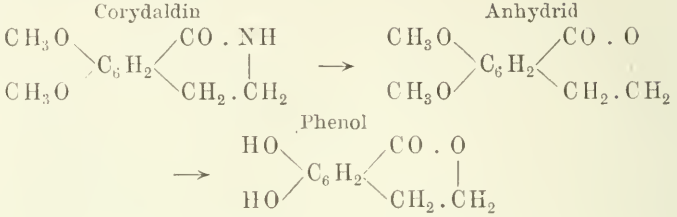
$$C_{14}H_9N(OCH_3)_2(CO_2H)_2 + {}^1/_2H_2O$$

zusammengesetzt ist. Mit Kaliumpermanganat gekocht, bilden sich: eine Säure, $C_{12}H_6N(OCH_3)_2(CO_2H)_3$, die bei 228° schmilzt; eine Hemipinsäure, welche indess mit der gewöhnlichen nicht identisch ist: eine stickstoffhaltige Säure, $C_9H_7NO_6 + H_2O$, die als eine Methylpyridintricarbonsäure angesprochen wird, sowie eine vierte, bei 243° schmelzende, stickstoffhaltige Säure.

Später haben Dobbie und Lauder[3]) wieder die Oxydation von Corydalin mit Kaliumpermanganat studirt. Sie geben an, dass die früher unter dem Namen Corydalinsäure beschriebene Verbindung das saure Ammonsalz der Metahemipinsäure gewesen ist. Ferner beschrieben sie eine bei der Oxydation gewonnene, bei 175° schmelzende Verbindung, Corydaldin, $C_9H_7NO(OCH_3)_2$. Sie ist eine secundäre Base, da sie ein bei 185° schmelzendes Nitrosoderivat bildet, und lässt sich beim gelinden Erwärmen mit einer Natronlösung unter Entwickelung von Stickstoff (S. 396) in das Anhydrid einer einbasischen Säure, $C_{11}H_{12}O_4$, vom Schmelzpunkt 138 bis 139° überführen. Dieses Anhydrid enthält zwei Methoxylgruppen und liefert mit Kaliumpermanganat Metahemipinsäure. Beim Erhitzen mit Salzsäure auf 150° entsteht ein Phenol, welches mit dem aus Berberin entstehenden ω-Hydroxyäthylpiperonylcarbonsäureanhydrid identisch ist. Die Umwandlung des Corydaldins, welches hiernach mit Berberin nahe verwandt ist und wie dieses einen Isochinolinring enthält, in das stickstofffreie Anhydrid und

[1]) Inaug.-Diss., Marburg 1898; Chem. Centralbl. *1898*, II, 114, 374. — [2]) Ibid. *1897*, II, 133. — [3]) Ibid. *1899*, II, 121.

das erwähnte Phenol wird von Dobbie und Lauder[1]) durch die folgenden Formeln erläutert:



Isolirung der Corydalisalkaloide.

(224) Unter diesen Basen kommen also nach obigem folgende in Betracht:

Bulbocapnin . . .	$C_{19}H_{19}NO_4$,	Schmelzpunkt 199°
Corydalin	$C_{22}H_{27}NO_4$,	„ 134°
Corycavin	$C_{23}H_{23}NO_5$,	„ 215°
Corytuberin . . .	$C_{19}H_{25}NO_4$,	„ über 200°
Corybulbin . . .	$C_{21}H_{25}NO_4$,	„ 238—239°

Ein sechstes Alkaloid, Corydin, dessen Einheitlichkeit zweifelhaft ist, ist nach E. Merck amorph und zeigt den Schmelzpunkt 65 bis 75° [2]).

Die Isolirung der Basen findet in folgender Weise statt [3]). Die zerkleinerten Wurzelknollen werden mit Spiritus ausgezogen, der Alkohol abdestillirt, die zurückbleibende, schwach sauer reagirende, wässerige Lösung vom Harz abfiltrirt und nach Zusatz von Ammoniak wiederholt mit Aether ausgeschüttelt. Nach Abdestilliren des grössten Theiles des Aethers krystallisirt eine bei etwa 160° schmelzende Fraction aus, welche aus etwa 60 Proc. Bulbocapnin, 30 Proc. Corydalin und 10 Proc. Corycavin besteht. Die ätherische Mutterlauge wird noch weiter eingeengt und mit Alkohol versetzt, wobei sich eine bei 126 bis 130° schmelzende Fraction, die aus Bulbocapnin und Corydalin zu fast gleichen Theilen besteht, ausscheidet. Aus der zuletzt abfallenden Mutterlauge wird schliesslich eine amorphe, bei 50 bis 60° schmelzende Masse gewonnen, die das Corydin von Merck darstellt und deren Schmelzpunkt durch Umkrystallisiren auf etwa 75° gebracht werden kann.

Um die Alkaloide der beiden ersten Fractionen zu isoliren, verfährt man nach Freund und Josephy in folgender Weise. Die salzsaure Lösung des Gemisches wird unter Umschütteln in überschüssige, etwa 5 proc. Natronlauge eingetragen, wobei Corydalin und Corycavin ausfallen; das alkalilösliche Bulbocapnin bleibt gelöst und kann durch

[1]) Chem. Centralbl. 1899, II, 391. — [2]) Freund und Josephy, Ann. Chem. Pharm. 277, 19 (1893). — [3]) Ehrenberg, ibid. 277, 4 (1893).

Einleitung von Kohlendioxyd oder Zusatz von Chlorammonium ausgefällt werden. Die Mischung von Corydalin und Corycavin lässt sich durch mehrfaches Krystallisiren aus absolutem Alkohol in das verhältnissmässig schwer lösliche Corycavin und in das leichter lösliche Corydalin zerlegen. Die Trennung lässt sich noch vortheilhafter durch Auflösen des Gemisches in verdünnter Salzsäure durchführen, wobei fast reines Corycavinsalz zunächst abgeschieden wird, während Corydalin in der Mutterlauge bleibt und daraus ausgefällt werden kann.

Nach Ziegenbein[1]) erhält man aus 10 kg Corydalisknollen 57 g Corydalin, 41 g Bulbocapnin, 6 g Corycavin und 4 g Corybulbin. Nach Martindale[2]) entstehen aus 10 kg Knollen gegen 90 g Corydalin.

Corydalin, $C_{22}H_{27}NO_4$.

(225) Die Base bildet, aus Alkohol umkrystallisirt, schön ausgebildete, flache, sechsseitige Prismen vom Schmelzpunkt 134 bis 135°. Beim Liegen an der Luft werden die Krystalle unter Bildung von Dehydrocorydalin gelb gefärbt. Dieses Oxydationsproduct ist in Alkohol leichter löslich als Corydalin, weshalb solche gelb gefärbten Krystalle durch Auswaschen und Umkrystallisiren aus Alkohol entfärbt werden können.

Corydalin ist in warmem Alkohol, Chloroform und Aether leicht löslich, unlöslich in Wasser und Alkalien und ist optisch activ. Für die Lösung von 0,9828 g der Base in 15 cm³ Chloroform beträgt $[\alpha]_D = +300{,}1^0$ bei 16°.

Wie schon erwähnt, spaltet Corydalin beim Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure vier Methylgruppen ab nach der Gleichung

$$C_{18}H_{15}(OCH_3)_4N + 4\,HJ = C_{18}H_{15}(OH)_4N + 4\,CH_3J,$$

unter Bildung des Apocorydalins, dessen Hydrojodid, $C_{18}H_{21}NO_4 . HJ$, bei 270 bis 280° schmilzt. Der Verlauf der Oxydation mit Kaliumpermanganat wurde schon oben beschrieben (Dobbie und Lauder).

Das Hydrojodid des Corydalins, $C_{22}H_{27}NO_4 . HJ$, erhält man durch Auflösen der Basen in verdünnter Salzsäure und Versetzen mit Kaliumjodid. Das sich zuerst ausscheidende, allmählich krystallisirende Oel liefert beim Umkrystallisiren aus heissem Wasser gelbe, rhombische Tafeln, die sich bei 200° dunkel färben und bei 220° zersetzen (Freund und Josephy).

Das Nitrat, $C_{22}H_{27}NO_4 . HNO_3$, krystallisirt aus Alkohol in glänzenden, bei 198° schmelzenden Tafeln, die in heissem Wasser nur wenig löslich sind.

Die Lösung des Corydalins in Salzsäure liefert mit Goldchlorid ein

[1]) Inaug.-Diss., Marburg 1896. — [2]) Inaug.-Diss., Marburg 1898.

normales Goldsalz, $C_{22}H_{27}NO_4 . HCl . AuCl_3$; es fällt als gelbes amorphes Pulver aus, welches sich durch Umkrystallisiren aus salzsäurehaltigem Alkohol in die hellrothen, bei 207° schmelzenden Nadeln des Salzes $(C_{22}H_{27}NO_4 . HCl)_2 AuCl_3$ verwandeln (Ziegenbein).

Das Platinsalz. $(C_{22}H_{27}NO_4 . HCl)_2 PtCl_4$, wird zuerst als flockiger Niederschlag abgeschieden, der sich beim Kochen auf Zusatz von einigen Tropfen Salzsäure auflöst und beim Erkalten krystallinisch (Schmelzpunkt 227°) abgeschieden wird (Martindale).

Corydalin verbindet sich auf dem Wasserbade mit Methyljodid zu dem Jodmethylat, $C_{22}H_{27}O_4N . CH_3J$ (Dobbie und Lauder[1]). Es krystallisirt aus heissem Wasser in Prismen, die bei 217 bis 218° schmelzen. Vermittelst Silberchlorid in die entsprechende Verbindung verwandelt und mit concentrirter Kalilauge schwach erwärmt, geht es in das Methylcorydalin, $C_{22}H_{26}O_4N . CH_3$, über, welches aus heissem Alkohol in quadratisch gruppirten Säulen vom Schmelzpunkt 112° krystallisirt. Die Reaction findet nach Freund und Josephy[2]) gemäss der Gleichung

$$C_{22}H_{27}O_4N . CH_3Cl + KOH = KCl + H_2O + C_{22}H_{26}O_4N(CH_3)$$

statt.

(226) Dehydrocorydalin, $C_{18}H_{11}(O . CH_3)_4N$, entsteht[3]) in Form seines Hydrojodids, $C_{22}H_{23}NO_4 . HJ + 2H_2O$, wenn man die alkoholische Lösung des Corydalins mit Jod versetzt und im Wasserbade erhitzt. Es scheiden sich zunächst Perjodide als rothbraune Massen aus, die in Alkohol gelöst und mit wenig Soda und Natriumthiosulfatlösung versetzt werden. Das Hydrojodid krystallisirt dann in glänzenden, citronengelben Nadeln aus. Die Darstellung der freien Base ist bisher nicht gelungen.

Das Hydrobromid, $C_{22}H_{23}NO_4 . HBr + 4H_2O$, aus dem Hydrojodid mit Silberbromid erhalten, bildet gelbbraune Nadeln, die bei 126° sintern und dann zu einem braunen Oel schmelzen.

Das Goldsalz, $(C_{22}H_{23}NO_4 . HCl)AuCl_3$, krystallisirt aus kochendem, mit Salzsäure angesäuertem, absolutem Alkohol in kleinen, rothbraunen, bei 219° schmelzenden Nadeln (Ziegenbein).

Gleich Berberin (vergl. S. 401) tritt Dehydrocorydalin mit verschiedenen Substanzen zu krystallisirenden Molecularverbindungen zusammen. So entsteht aus dem Hydrojodid beim Kochen mit Aceton und Wasser und Uebersättigen mit Natriumhydroxyd als amorphe Masse eine Acetonverbindung, die indess keine constante Zusammensetzung hat. Mit Chloroform entsteht ähnlich das Chloroform-

[1]) Chem. Centralbl. *1892*, I, 442. — [2]) Ann. Chem. Pharm. 277, 9 (1893). — [3]) E. Schmidt, Chem. Centralbl. *1896*, II, 792; Ziegenbein, ibid. *1896*, II, 792; Inaug.-Diss., Marburg 1896; Martindale, Inaug.-Diss., Marburg 1898.

dehydrocorydalin, welches tafelförmige Krystalle vom Schmelzpunkt 162 bis 163° bildet (Ziegenbein). Wenn man das Hydrojodid des Dehydrocorydalins in kochendem Alkohol auflöst und gelbes Schwefelammonium zusetzt, so krystallisiren beim Erkalten rothbraune Nadeln, welche die Zusammensetzung $(C_{22}H_{23}NO_4)_2H_2S_6$ zeigen (Martindale).

(227) i-Corydalin, $C_{22}H_{27}NO_4$, wurde zuerst von Ziegenbein dargestellt und von Martindale näher untersucht. Wie erwähnt, entsteht diese Base bei der Reduction von Dehydrocorydalin mit Zink und Schwefelsäure. Die Base tritt aus Alkohol in durchsichtigen, prismatischen Krystallen auf, welche bei 135° schmelzen. Die Salze krystallisiren im allgemeinen leichter und besser als diejenigen der activen Base.

Das Hydrochlorid, $C_{22}H_{27}NO_4.HCl + 2H_2O$, schmilzt bei 230 bis 240°, das Hydrobromid, $C_{22}H_{27}NO_4.HBr$, gegen 200°, das Jodmethylat, $C_{22}H_{27}O_4N.CH_3J$, bei 185°.

Das i-Methylcorydalin, $C_{22}H_{26}O_4N.CH_3$, wird aus absolutem Alkohol in kleinen, durchsichtigen Krystallnadeln erhalten, welche sich bei 190° braun färben und bei 224° unter Zersetzung schmelzen.

Bulbocapnin, $C_{19}H_{19}NO_4$.

(228) Dieses Alkaloid wurde von Freund und Josephy [1]) in den Corydalisknollen entdeckt, wo es in ziemlich grosser Menge vorkommt. Die Isolirung und Trennung von Corydalin wurde schon S. 416 angegeben.

Bulbocapnin scheidet sich aus heissem, absolutem Alkohol in rhombisch-hemiëdrischen Krystallen aus, die bei 199° schmelzen. Es wird von den gebräuchlichen Lösungsmitteln, mit Ausnahme von Wasser, aufgenommen, besonders leicht von Chloroform. Von Alkalien wird es gelöst. Natronlauge nimmt es mit grünlicher Farbe auf. Durch Einleitung von Kohlendioxyd oder Zusatz von Salmiak wird es wieder amorph ausgefällt. 0,6722 g der Base, in 15 cm³ Chloroform gelöst, ergab $[\alpha]_D = +237{,}1°$.

Das Hydrochlorid, $C_{19}H_{19}NO_4.HCl$, scheidet sich nadelförmig aus der Lösung der Base in verdünnter Salzsäure ab. Es färbt sich bei 230° dunkel und zersetzt sich gegen 270°, ohne zu schmelzen.

Das Hydrobromid und Hydrojodid sind ebenfalls schwer löslich und zersetzen sich bei höherer Temperatur. Sie werden aus dem Hydrochlorid durch Umsetzung mit Brom- und Jodkalium erhalten.

Das Platinsalz, $(C_{19}H_{19}NO_4.HCl)_2PtCl_4$, ist krystallinisch und zersetzt sich zwischen 200 und 230°.

[1]) Ann. Chem. Pharm. 277, 10 (1893).

Das Nitrat, $C_{19}H_{19}NO_4 . HNO_3$, krystallisirt aus heissem Wasser in schönen Nadeln und ist in kaltem Wasser schwer löslich.

Das Jodmethylat, $C_{19}H_{19}NO_4 . CH_3J$, ist beim Digeriren der Componenten im Wasserbade erhalten worden. Es ist in heissem Wasser schwer löslich und scheidet sich daraus in glänzenden Nadeln vom Schmelzpunkt 257° aus.

Die Methoxylbestimmung zeigt die Anwesenheit nur einer Methoxylgruppe an. Hiernach scheint zwischen Corydalin und Bulbocapnin folgende Beziehungen zu bestehen:

Corydalin	Bulbocapnin
$C_{18}H_{15}(OCH_3)_4N$	$C_{18}H_{13}(OCH_3)(OH)_3N$.

Corycavin, $C_{23}H_{23}NO_5$.

(229) Auch diese Base wurde zuerst von Freund und Josephy [1]) aus den Corydalisknollen isolirt, nach dem S. 416 angegebenen Verfahren.

Corycavin ist schwer in kaltem, leichter in heissem absoluten Alkohol löslich, unlöslich in Wasser. Es bildet flache, rhombische Tafeln oder Säulen, die bei 214 bis 215° schmelzen und lichtempfindlich sind [2]). Es wird aus der Lösung ihrer Salze durch kaustische Alkalien oder Carbonate gefällt, da es bei einem Ueberschuss des Alkalis unlöslich ist. Mit Säuren bildet Corycavin gut krystallisirende Salze, worin man 1 Mol. Wasser annehmen muss, um ihre Zusammensetzung mit derjenigen der freien Base in Einklang zu bringen. Deshalb betrachten Freund und Josephy die obige Formel der Base nur als eine vorläufige.

Das Hydrochlorid, $C_{23}H_{23}NO_5 . HCl + H_2O$, bildet aus heisser, verdünnter Salzsäure schwer lösliche, breite Nadeln vom Schmelzpunkt 219°.

Das Platinsalz, $(C_{23}H_{23}NO_5 . HCl)_2PtCl_4 + 5H_2O$, krystallisirt in kleinen, gelblichweissen Krystallen, die in heissem Wasser löslich sind und sich bei 214° zersetzen. Das bei 130 bis 140° getrocknete Salz enthält noch 2 Mol. Krystallwasser.

Das Hydrojodid, $C_{23}H_{23}NO_5 . HJ + H_2O$, aus dem Hydrochlorid und Jodkalium erhalten, krystallisirt aus absolutem Alkohol in Blättchen vom Schmelzpunkt 236°.

Das Jodmethylat, $C_{23}H_{23}NO_5 . CH_3J + 1\frac{1}{2}H_2O$, krystallisirt aus verdünntem Alkohol in mikroskopischen, rhombischen Tafeln, welche sich bei 218° zersetzen. Wie aus der Zusammensetzung dieser Verbindung hervorgeht, ist das Corycavin eine tertiäre Base.

[1]) Ann. Chem. Pharm. 277, 15 (1893). — [2]) Ziegenbein, Chem. Centralbl. 1896, II, 793.

Corybulbin, $C_{21}H_{25}NO_4$.

(230) Freund und Josephy[1]) erhielten aus einem Handelspräparate von Corydalin eine kleine Menge eines alkalilöslichen Alkaloids, dem sie den obigen Namen beilegten. Das Corybulbin liess sich von Corydalin durch Eintragen der salzsauren Lösung der Rohbase in überschüssige Natronlauge trennen; Corydalin bleibt dabei ungelöst, während Corybulbin nachher aus der alkalischen Lösung vermittelst Kohlensäure ausgefällt und durch mehrmaliges Umkrystallisiren gereinigt werden kann. Das Corybulbin wurde ferner von Dobbie und Lauder[2]) untersucht. Sie isolirten die Base durch wiederholtes Ausziehen des Rohcorydalins mit heissem Alkohol und Umkrystallisiren des Rückstandes aus viel siedendem Alkohol, aus welchem es als feines Krystallmehl abgeschieden wird. Durch Umwandlung in das salzsaure Salz, Umkrystallisiren desselben und erneute Abscheidung wird die Base weiter gereinigt.

Corybulbin krystallisirt aus kochendem, absolutem Alkohol, worin es viel schwerer löslich ist, als die übrigen Corydalisalkaloide, in verfilzten Nadeln, die bei 210° erweichen und bei 238 bis 240° schmelzen. Es ist in Wasser fast unlöslich, schwer löslich in Methylalkohol, fast unlöslich in Aether, leicht löslich in Schwefelkohlenstoff, Chloroform und heissem Benzol und wird auch von Alkalien aufgenommen. Die Lösung in Chloroform zeigt Rechtsdrehung. Die alkoholische Lösung des Alkaloids wirkt auf eine warme Silberlösung reducirend ein.

Das Hydrochlorid, $C_{21}H_{25}NO_4 . HCl$, ist in Wasser nur wenig löslich und krystallisirt aus verdünnter Salzsäure in gelblichen, prismatischen Nadeln.

Das Platinsalz, $(C_{21}H_{25}NO_4 . HCl)_2PtCl_4 + 3H_2O$, ist ein gelblichweisser, krystallinischer Niederschlag.

Mit Methyljodid verbindet sich Corybulbin, beim Digeriren mit einer Mischung von absolutem Alkohol und Methyljodid, zu dem Jodmethylat, $C_{21}H_{25}O_4N . CH_3J$, welches hellgelb und krystallinisch ist.

Beim Erhitzen mit concentrirter Jodwasserstoffsäure spaltet Corybulbin 3 Mol. Methyljodid ab und enthält demnach drei Methoxyle (Dobbie und Lauder). Jod wirkt auf die Base ähnlich wie auf Corydalin ein, unter Bildung eines Dehydrocorybulbins (Ziegenbein[3]):

Corybulbin — Dehydrocorybulbin

$$C_{21}H_{25}NO_4 + 4J = C_{21}H_{21}NO_4 + 4HJ.$$

Da Corybulbin und Corydalin homolog sind, könnten dieselben im folgenden Verhältniss zu einander stehen:

[1]) L. c. S. 18. — [2]) Chem. Centralbl. *1895*, I, 220. — [3]) Ibid. 1896, II, 794.

Corybulbin	Corydalin
$C_{18}H_{15}(OCH_3)_3(OH)N$	$C_{18}H_{15}(OCH_3)_4N$,

Corydalin wäre hiernach möglicher Weise ein Methyläther des Corybulbins.

Corytuberin, $C_{19}H_{25}NO_4$.

(231) Diese Base wurde von Dobbie und Lauder[1]) durch Erschöpfen des rohen Corydalins mit heissem Wasser dargestellt. Es krystallisirt aus Wasser oder Alkohol in seideglänzenden Nadeln, die sich bei 200° schwärzen und dann, ohne zu schmelzen, zersetzen. Die Base löst sich nur wenig in Benzol und ist in Aether und Chloroform fast unlöslich. Dagegen wird es von kalter Natronlauge und Ammoniak gelöst. Die wässerige und alkoholische Lösung drehen schwach nach rechts.

Das Hydrochlorid, $C_{19}H_{25}NO_4 . HCl$, bildet rhomboëdrische Krystalle.

Mit Methyljodid reagirt die Base in alkoholischer Lösung unter Bildung eines Jodmethylats, $C_{19}H_{25}NO_4 . CH_3J$. Concentrirte Jodwasserstoffsäure spaltet aus der Base zwei Methylgruppen ab, wodurch das Vorhandensein zweier Methoxylgruppen in dem Corytuberin angezeigt wird.

[1]) Chem. Centralbl. *1893*, I, 784.

V. Alkaloide von unbekannter Constitution.

(232) Für die Mehrzahl der Pflanzenalkaloide ist die Constitution bisher noch unaufgeklärt geblieben. Den in den vier früheren Abschnitten behandelten Alkaloidgruppen, für deren wichtigste Repräsentanten die chemische Zusammengehörigkeit mit den Stammsubstanzen Pyrrolidin, Pyridin, Chinolin und Isochinolin feststeht, reihen sich in dem vorliegenden fünften Abschnitte eine Anzahl Pflanzenbasen von unbekannter Constitution an. Sie werden nach ihrem botanischen Vorkommen und nach den betreffenden Pflanzenordnungen bezw.-Familien eingereiht, mit Ausnahme einiger einzeln stehender Alkaloide, welche ohne Rücksicht auf dieses Eintheilungsprincip in ein gemeinsames Capitel zusammengefasst werden. In einem Schlusscapitel sind endlich noch einige sogenannte Glucoalkaloide behandelt, welche den natürlichen Uebergang zu den nachfolgenden Glucosiden bilden.

Nur diejenigen Basen finden im folgenden Erwähnung, für welche die empirische Formel mehr oder weniger sicher festgestellt worden ist.

A. Alkaloide aus kryptogamen Pflanzen.

1. Mutterkornalkaloide.

(233) Das Extract des Mutterkorns (*Secale cornutum*) des parasitischen Pilzes *Claviceps purpurea* (Fam. *Fungi*) wurde schon längere Zeit medicinisch angewandt. Die Beobachtung, dass dieses als Ergotin bezeichnete Extract basische Bestandtheile enthält, rührt schon aus älterer Zeit her. Im Jahre 1865 isolirte Wenzell [1]) aus dem kalt bereiteten, wässerigen Auszuge des Mutterkorns zwei Basen, Ergotin und Ecbolin, welche als amorphe, braune, bitter schmeckende Substanzen beschrieben werden und allem Anschein nach Mischungen resp. Zersetzungsproducte des ursprünglichen wirksamen Princips darstellten, da sie physiologisch unwirksam waren. Nachdem sich verschiedene

[1]) Viertelj. Pharm. 14, 18 (1865).

Forscher[1]) mit der Erforschung der Bestandtheile des Mutterkorns beschäftigt hatten, gelang es Tanret[2]), daraus ein krystallisirtes Alkaloid, Ergotinin, abzuscheiden, für welche er die Zusammensetzung $C_{35}H_{40}N_4O_6$ ermittelte. Ausserdem findet sich in der Drogue ein amorphes Ergotinin. Indess ist zu bemerken, dass die Ansichten über die Bestandtheile des Mutterkorns nach späteren Untersuchungen[3]) wieder aus einander gehen (vergl. weiter unten).

Ergotinin, $C_{35}H_{40}N_4O_6$, wird nach Tanret in folgender Weise isolirt. Das gepulverte Mutterkorn wird mit 95 proc. Alkohol extrahirt, der Alkohol nach Zusatz von Natron bis zur schwach alkalischen Reaction abdestillirt und der Rückstand mit viel Aether ausgeschüttelt. Man entzieht der ätherischen Lösung durch weinsäurehaltiges Wasser die Alkaloide, welche mittelst überschüssigen Kaliumcarbonats wieder frei gemacht und in Aether aufgenommen werden. Die ätherische Lösung wird mit Thierkohle entfärbt, concentrirt, und der Aether im Dunkeln verdampfen gelassen, wobei sich Ergotinin ausscheidet. Ausserdem wird die Base krystallisirt erhalten, wenn man die ätherische Lösung völlig zur Trockne verdampft, den Rückstand in wenig Alkohol aufnimmt und das 30- bis 40fache Volum Aether hinzufügt.

Das krystallisirte Ergotinin bildet lange, farblose Nadeln, welche sehr lichtempfindlich sind. Eine alkoholische Lösung nimmt an der Luft zuerst eine grüne, dann braune Färbung an, saure Lösungen fluoresciren violett und färben sich bald roth. Das Alkaloid zeigt keine alkalische Reaction. Es ist nur schwach basisch, indem die Salze schon durch Wasser zerlegt werden und sauer reagiren. In Wasser ist es unlöslich, in kaltem Alkohol (95 Proc.) schwer (1 : 200 bei 20°), in siedendem ziemlich schwer (1 : 50 bis 60) löslich. Das Drehungsvermögen ist ungewöhnlich gross, indem die alkoholische Lösung $[\alpha]_D = +334$ bis 336° zeigt. Alkalien und Säuren vermindern diese Drehung.

Ergotinin giebt, mit Essigäther übergossen und mit Schwefelsäure versetzt, eine orangerothe Färbung welche über Violett ins Blau übergeht und für das Alkaloid charakteristisch ist.

Durch Einwirkung von Hitze oder Licht geht das krystallisirte Alkaloid in das amorphe Ergotinin über, welches auch im Mutterkorn vorhanden ist. Es zeichnet sich durch grössere Löslichkeit aus und besitzt ein geringeres Drehungsvermögen: $[\alpha]_D = +192$ bis 195°.

(234) Aus einer in der letzten Zeit erschienenen Arbeit von Jacobj[4]) erfährt man über die wirksamen Bestandtheile des Mutterkorns folgendes.

---

[1]) Vergl. den Literaturnachweis bei Ladenburg, Handwörterbuch Artikel Alkaloide, 1882, S. 227. — [2]) Compt. rend. **81**, 896 (1875); **86**, 888 (1878); Ann. chim. phys. [5] **17**, 493 (1879). — [3]) Dragendorff, Jahresber. *1877*, S. 943, 944; Kobert, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. **18**, 317. — [4]) Ibid. 39, 85 (1897); Chem. Centralbl. *1897*, I, 1059.

Das vermittelst Petroläther möglichst entfettete Mutterkornpulver giebt an Aether ein in reinem Zustande gelbes, geruch- und geschmackloses Pulver von der Zusammensetzung $C_{21}H_{22}O_9$ ab, welches Chrysotoxin genannt wird. Diese Substanz, welcher die specifische Wirkung des Mutterkorns eigen ist, hat phenolartigen Charakter. Lässt man die alkalische Lösung längere Zeit stehen, so wird durch Salzsäure eine Säure, Ergochrysinsäure, als ziegelrother Niederschlag gefällt. Sie ist physiologisch unwirksam.

Wird die ätherische Lösung des unreinen Chrysotoxins mit Essigsäure ausgezogen, so geht in dieselbe eine stickstoffhaltige Substanz, das Secalintoxin, $C_{13}H_{24}N_2O_2$, über, welche dieselbe physiologische Wirkung wie Chrysotoxin besitzt. Aus der ätherischen Lösung desselben fällt Petroläther einen zweiten stickstoffhaltigen Körper aus, das Secalin, von der Formel $C_{29}H_{55}N_6O_{14}$. Es ist physiologisch unwirksam.

Sowohl das Chrysotoxin wie Secalintoxin verdanken nach Jacobj ihre Wirkung einer stickstofffreien, amorphen Substanz, dem Sphacelotoxin, welches den genannten Körpern nicht mechanisch beigemengt, sondern in denselben in chemischer Bindung vorhanden ist.

Die aus dem Mutterkorn dargestellten Präparate finden bekanntlich eine ausgedehnte Anwendung in der Geburtshülfe und Gynäkologie wegen der kräftig zusammenziehenden Wirkung auf die Gebärmutter und bei Blutungen der Gebärmutter.

2. Basen der Familie Lycopodiaceae.

Lycopodin, $C_{32}H_{52}N_2O_3$.

(235) Das sowohl in Nord- wie in Mitteleuropa allgemein vorkommende *Lycopodium complanatum* lenkte wegen seines bitteren Geschmackes schon frühzeitig die Aufmerksamkeit auf sich. Im Jahre 1881 isolirte Bödeker[1]) aus demselben die Base Lycopodin, für welche die obige Formel festgestellt wurde, und stellte damit das erste Alkaloid aus Gefässkryptogamen dar.

Zur Abscheidung des Alkaloids wurde das zerschnittene, trockne Kraut durch zweimaliges Auskochen mit Alkohol (90 proc.) erschöpft. Nach dem Erkalten wurden die Auszüge filtrirt, im Wasserbade abdestillirt und schliesslich durch Eindampfen von Alkohol befreit. Man knetet den Rückstand wiederholt mit lauwarmem Wasser so lange durch, bis der letzte Auszug weder durch einen bitteren Geschmack, noch durch eine braunrothe Trübung mit Jodwasser einen Alkaloidgehalt erkennen lässt. Die wässerigen Extracte werden mit basischem Bleiacetat ausgefällt, das Filtrat von Blei befreit, stark concentrirt, mit

[1]) Ann. Chem. Pharm. 208, 363 (1881).

Natronlauge stark alkalisch gemacht und mit viel Aether wiederholt ausgeschüttelt, bis kein Alkaloid weiter aufgenommen wird. Der Rückstand des Aetherextractes wird in sehr verdünnter Salzsäure gelöst, die Harze abfiltrirt und das salzsaure Salz durch Umkrystallisiren gereinigt. Wird die ganz concentrirte wässerige Lösung des reinen Salzes mit concentrirter Natronlauge versetzt und festes Kalihydrat zugegeben, so scheidet sich die freie Base als farblose, klebrige, fadenziehende Masse ab, die sich beim Stehen unter der Flüssigkeit in lange, monokline Prismen verwandelt, welche bei 114 bis 115° schmelzen.

Lycopodin ist in Alkohol, Chloroform, Benzol und Amylalkohol sehr leicht, in Wasser und Aether reichlich löslich. Der Geschmack ist rein bitter.

Das Hydrochlorid, $C_{32}H_{52}N_2O_3 . 2\,HCl + H_2O$, krystallisirt aus Wasser in glashellen, monoklinen Krystallen, welche als dreiseitige Prismen erscheinen; sie werden bei 100° wasserfrei und schmelzen noch nicht bei 200°.

Das Goldsalz, $(C_{32}H_{52}N_2O_3 . 2\,HCl) . 2\,AuCl_3 + H_2O$, bildet feine, glänzende Nädelchen.

Pillijanin, $C_{15}H_{24}N_2O$ (?).

(236) Aus dem als „Pillijau" bezeichneten, im tropischen Südamerika heimischen *Lycopodium saururus* wurde zuerst 1886 von Adrian[1]) ein Alkaloid, Pillijanin, abgeschieden, welches indess damals nicht rein erhalten wurde. Dies gelang später Arata und Canzoneri[2]), und zwar in folgender Weise. Die Pflanze wird zerkleinert und mit Wasser ausgekocht, die filtrirte Lösung schliesslich unter Zusatz von Kalk zur Trockne verdampft, der Rückstand andauernd mit Alkohol ausgekocht und nachher mit Petroläther und mit Amylalkohol erschöpfend extrahirt. Die beim Verdampfen dieser Lösungen verbleibenden Rückstände nimmt man in Essigsäure auf, entfernt durch Bleiacetat harzige Substanzen und dampft die entbleiten Lösungen ein. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen, die wässerige Lösung mit Aether extrahirt, dann mit Soda alkalisch gemacht und die Base mittelst Chloroform ausgezogen. Das aus dieser Lösung hinterbleibende rohe Alkaloid, welches Pillijanin genannt wurde, wird in das Sulfat übergeführt, aus diesem wieder mit Soda abgeschieden und mit Ligroin ausgeschüttelt. Die Lösung hinterlässt das Pillijanin in federartig angeordneten Nädelchen vom Schmelzpunkt 64 bis 65°, deren Geruch an den des Coniins erinnert.

[1]) Compt. rend. **102**, 1322 (1886). — [2]) Gazz. chim. ital. **22**, I, 146 (1892); Ber. deutsch. chem. Ges. **25** (Ref.), 429 (1892).

Die Lösung des Alkaloids liefert mit mehreren Alkaloidreagentien, wie mit Goldchlorid, Kaliumchromat, Jodjodkalium und Bromwasser, krystallinische Niederschläge. Auch Ferrichlorid, Ferricyankalium und Gerbsäure bringt Niederschläge hervor.

Das Sulfat krystallisirt beim freiwilligen Verdampfen der absolutalkoholischen Lösung in rhombischen Prismen, welche $2^1/_2$ Mol. Wasser enthalten und zerfliesslich sind.

Das Platinsalz löst sich leicht in Wasser und Alkohol und krystallisirt aus letzterem in gelben, glänzenden Blättchen. Das Goldsalz kommt ebenfalls aus Alkohol krystallinisch heraus, ist aber leicht veränderlich.

Nach Arata und Canzoneri erscheint das Pillijanin als ein Derivat des Nicotins, da es, im Wasserstoffstrom destillirt, eine Base von den Eigenschaften dieses Alkaloids liefern soll.

B. Alkaloide aus phanerogamen Pflanzen.

3. Basen der Familien Coniferae und Gretaceae.

A. Taxin, $C_{37}H_{52}NO_{10}$ (?).

(237) Die längst bekannte giftige Wirkung der Blätter, Sprossen und Früchte des Eibenbaumes (*Taxus baccata*) beruht nach den Untersuchungen von Dujardin, Schroff[1]) und Lucas[2]) auf der Gegenwart eines Alkaloids in der Pflanze. Lucas erhielt dieses als amorphes, bitter schmeckendes Pulver, welches in Wasser schwer, in Alkohol und Aether leicht löslich ist. Nach Marmé[3]), welcher sich eingehend mit der Isolirung und Charakterisirung des Alkaloids beschäftigt hat, stellt es ein krystallinisches, weisses Pulver dar, welches bei 80° schmilzt und die allgemeinen Alkaloidreactionen zeigt. Ausserdem haben sich Amato und Capparelli[4]) mit der Untersuchung des Laubes des Taxusbaumes beschäftigt; sie isolirten daraus ein flüchtiges Alkaloid und eine stickstofffreie, bei 86 bis 87° schmelzende Verbindung, die Milossin genannt wurde. Diese Angaben sind bei späteren Untersuchungen unbestätigt geblieben.

In letzter Zeit haben Hilger und Brande[5]) eine Untersuchung über das Taxin ausgeführt und seine Zusammensetzung durch die obige Formel angedeutet, welche indess dem Gesetz der paaren Atomzahlen widerspricht und deshalb nicht richtig sein kann. Sie isolirten das Taxin nach der Methode von Marmé in folgender Weise. Die Blätter und Früchte, von denen die ersteren das Alkaloid reichlicher enthalten, werden wiederholt mit Aether behandelt, der ätherische Auszug, von welchem das Lösungsmittel grösstentheils abdestillirt worden ist, mit Schwefelsäure enthaltendem Wasser wiederholt behandelt, bis eine Probe der sauren Flüssigkeit mit Ammon keine Fällung mehr zeigt. Die gelb gefärbten Flüssigkeiten werden auf dem Dampfbade unter Einleitung von Kohlendioxyd von Aether befreit und nach dem Erkalten

[1]) Vergl. Husemann-Hilger, Pflanzenstoffe, 1882, S. 327. — [2]) Jahresber. *1856*, 550; Arch. f. Pharm. [2] **85**, 145. — [3]) Medic. Centralbl. **14**, 97; Bull. soc. chim. **26**, 417 (1876). — [4]) Ber. deutsch. chem. Ges. **13**, II, 1999. — [5]) Ibid. **23**. I, 464 (1890); Inaug.-Diss. des Letzteren, Erlangen 1890.

mit Ammoniak ausgefällt. Die braun gefärbte Fällung, welche rasch abfiltrirt und mit Wasser völlig ausgewaschen werden muss, wird von neuem in schwefelsäurehaltigem Wasser aufgelöst, mit Ammoniak ausgefällt, nochmals in Aether aufgelöst und wie das erste Mal mit saurem Wasser und Ammoniak behandelt.

Man erhält das Taxin in dieser Weise als farbloses, amorphes Pulver, welches in keiner Weise krystallisirt erhalten werden konnte. Der Schmelzpunkt liegt bei 82 bis 85°. Beim Erhitzen im Rohr treten weisse Dämpfe auf, die sich zu öligen Tropfen verdichten und beim Erkalten wieder erstarren. Die Base löst sich nur spurenweise in Wasser und nur schwierig in Chloroform. Dagegen ist sie in Benzol unlöslich, während Alkohol und Aether es leicht aufnehmen.

Die schwach saure, wässerige Lösung der Base liefert mit Jodjodkalium und Kaliumwismuthjodid gelbe Niederschläge, mit phosphormolybdänsaurem Natron eine bläulichweisse, mit Platinchlorid eine orangegelbe, mit Goldchlorid eine gelbe Fällung, mit Pikrinsäure einen schweren, gelben, krystallinischen Niederschlag. Concentrirte Schwefelsäure, mit dem Taxin in Berührung gebracht, erzeugt eine purpurviolette, ins Bräunliche übergehende Färbung.

Die Salze sind entweder amorph oder undeutlich krystallinisch.

Mit Aethyljodid verbindet sich Taxin zu dem Jodäthylat, $C_{37}H_{52}NO_{10}.C_2H_5J$, welches nach dem Auflösen in Alkohol und Eingiessen in Wasser krystallinisch wird. Seine Bildung beweist die tertiäre Natur der Base.

Taxin bewirkt nach Borchers [1]) bei Fröschen, Kaninchen, Katzen und Hunden starkes Sinken der Athemfrequenz und Herzaction. Der Tod erfolgt durch Erstickung in kurzer Zeit.

B. Basen aus den Ephedraarten.

Ephedrin (Merck), $C_{10}H_{15}NO$.

(238) Im Jahre 1887 wurde von Ngai [2]) aus *Ephedra vulgaris* var. *helvetica* ein krystallisirtes Alkaloid abgeschieden, welches von ihm Ephedrin genannt wurde. E. Merck [3]) untersuchte diese Base später und bestimmte ihre Zusammensetzung.

Ephedrin ist eine weisse, krystallinische Masse, welche bei etwa 225° unter Zersetzung siedet und von Alkohol, Aether und Wasser — von letzterem unter Hydratbildung — gelöst wird. Mit salpetriger Säure entsteht ein in langen Nadeln krystallisirtes Nitrosamin. Mit Jodalkylen tritt Ephedrin zu Jodalkylaten zusammen.

[1]) Husemann-Hilger, Pflanzenstoffe, 1882, S. 328. — [2]) Berliner klin. Wochenschr. *1887*, Nr. 38. — [3]) Chem. Centralbl. 1894, I, 470; Guareschi, Einf. in das Studium der Alkaloide *1896*, S. 479.

Das Hydrochlorid, $C_{10}H_{15}NO.HCl$, bildet weisse, in Wasser leicht lösliche Nadeln, welche nach Ngai bei 210° schmelzen. Es wirkt mydriatisch und wird daher allein oder in Verbindung mit dem ähnlich wirkenden Homatropin (S. 85) unter der Bezeichnung Mydrin bei Untersuchungen der Netzhaut benutzt.

Das Platinsalz, $(C_{10}H_{15}NO.HCl)_2PtCl_4$, krystallisirt aus der concentrirten wässerigen Lösung in langen, verfilzten, leicht löslichen Nadeln, welche bei 183 bis 184° schmelzen.

Das Goldsalz, $(C_{10}H_{15}NO.HCl)AuCl_3$, bildet gelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 128 bis 131°. Beim Kochen seiner Lösung am Rückflusskühler spaltet sich Methylamin ab; gleichzeitig entsteht Benzaldehyd.

Bei der Spaltung des Ephedrins mit concentrirter Salzsäure in der Hitze bildet sich Methylamin und ein Oel von benzylchloridähnlichem Geruch. Die Constitution des Ephedrins ist unaufgeklärt geblieben.

Pseudoephedrin, $C_{10}H_{15}NO$.

(239) Aus einer ungenannten Art derselben Gattung Ephedra gelang es später E. Merck, eine zweite Base zu isoliren, welche Pseudoephedrin genannt wurde. Die Untersuchung derselben wurde in Ladenburg's Laboratorium von Oelschlägel [1]) ausgeführt.

Zur Isolirung der Base wird das Kraut der Pflanze mit Alkohol ausgezogen, das Lösungsmittel abdestillirt, das Extract mit Ammoniak versetzt und mit Chloroform ausgezogen. Das nach dem Abdestilliren des letzteren zurückbleibende Pseudoephedrin wird in das salzsaure Salz übergeführt, und dieses durch mehrmaliges Umkrystallisiren aus Aether-Alkohol gereinigt. Aus der Lösung des Salzes wird die Base mit Soda als käsiger Niederschlag ausgefällt, der, in Aether aufgenommen, beim langsamen Verdunsten das Pseudoephedrin in schönen, bei 114 bis 115° schmelzenden Krystallen zurücklässt, welche einen schwachen, aber sehr angenehmen Geruch besitzen. Es ist in Aether und Alkohol leicht, in kaltem Wasser schwer, in heissem etwas leichter löslich. Die Analyse führte zu der Formel $C_{10}H_{15}NO$. Die hieraus hervorgehende Moleculargrösse wurde kryoskopisch bestätigt.

Pseudoephedrin ist giftig und wirkt, innerlich genommen, mydriatisch. Dagegen ruft eine 1 proc. Lösung, in die Augen gebracht, keine Erweiterung der Pupille hervor.

Das Pikrat, das Perjodid, die Jodcadmium- und Jodwismuthsalze sind ölig. Das Platinsalz bleibt beim Eindampfen als Oel zurück, welches von Wasser zersetzt wird. Das Quecksilberchloriddoppelsalz ist sehr leicht löslich.

[1]) Inaug.-Diss., Kiel 1890; Ladenburg und Oelschlägel, Ber. deutsch. chem. Ges. 22, II, 1823 (1889).

Das Hydrochlorid, $C_{10}H_{15}NO.HCl$, in obiger Weise hergestellt, krystallisirt aus Aether-Alkohol in farblosen, feinen Nadeln, die bei 176° schmelzen. Es ist in Alkohol und Wasser sehr leicht löslich.

Das Hydrobromid, $C_{10}H_{15}NO.HBr$, und das Hydrojodid, $C_{10}H_{15}NO.HJ$, krystallisiren aus absolutem Alkohol und schmelzen bei 174 bis 175° resp. 165°.

Das Goldsalz, $(C_{10}H_{15}NO.HCl)AuCl_3$, fällt sofort körnig aus. Es löst sich leicht in heissem Wasser und bildet beim langsamen Auskrystallisiren lange, verzweigte Nadeln.

Bei der Oxydation des salzsauren Salzes mit Kaliumpermanganat entsteht nur Benzoësäure, die auch gebildet wird, wenn man die Base mit concentrirter Salzsäure auf 180° erhitzt, und den bei 130 bis 150° im Vacuum übergehenden Theil des gebildeten Oeles oxydirt. Nebenbei tritt bei dieser Spaltung Methylamin auf; letzteres wird auch neben Kohlenwasserstoffen bei der Einwirkung von Jodwasserstoff und Phosphor auf die Base gebildet. Mit salpetriger Säure liefert Pseudoephedrin eine bei 80 bis 82° schmelzende Nitrosoverbindung, $C_{10}H_{14}ON.NO$, woraus hervorgeht, dass die Base secundär ist.

Phosphorpentachlorid wirkt auf die in Phosphoroxychlorid aufgelöste Base im Wasserbade nach folgender Gleichung ein:

$$C_{10}H_{13}(OH)NH + PCl_5 = C_{10}H_{13}ClNH + POCl_3 + HCl;$$

dadurch erweist sich das Pseudoephedrin als Hydroxylverbindung; der gebildete chlorhaltige Körper wurde als salzsaures Salz isolirt.

Dass in der That zwei leicht vertretbare Wasserstoffatome im Pseudoephedrin vorhanden sind, zeigt das Verhalten der Base gegen Benzoylchlorid. Es entsteht nämlich nach der Gleichung:

$$C_{10}H_{13}(OH)NH + 2\,C_6H_5.COCl = C_{10}H_{13}(O.CO.C_6H_5)N.CO.C_6H_5 + 2\,HCl,$$

eine aus absolutem Alkohol krystallisirende Dibenzoylverbindung vom Schmelzpunkt 119 bis 120°. Durch Erhitzen mit Methylalkohol und Methyljodid wird eine Methylgruppe und 1 Mol. Methyljodid eingeführt unter Bildung eines Körpers $C_{12}H_{20}NOJ$.

Ladenburg und Oelschlägel stellen für das Pseudoephedrin folgende Formel in Aussicht;

$$\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ NH \\ | \\ CH_3.CH.CH(OH).C_6H_5, \end{array}$$

welche indess weiterer Bestätigung bedarf.

Ephedrin (Spehr), $C_{13}H_{19}NO$.

(240) Bei der Untersuchung von *Ephedra monostachia* nach dem bei Pseudoephedrin angegebenen Verfahren (wobei jedoch an der Stelle von Ammoniak Natriumcarbonat, und Aether statt Chloroform zur Verwendung kam) entdeckte Spehr [1]) eine andere monoklin krystallisirende Base von obiger Zusammensetzung, welche bei 112° schmilzt. Sie ist in Wasser und Alkohol leicht löslich, ziemlich leicht in Chloroform und Aether, schwer löslich in Benzol. Die Base zeigt brennenden Geschmack, sowie schwache physiologische Wirkung. Die Stengel und Wurzel der Mutterpflanze werden in Bessarabien und der Walachei als Volksheilmittel gegen Gicht und Syphilis angewandt. Der schleimige Saft der Früchte wird bei Lungenaffectionen benutzt.

Das Hydrochlorid krystallisirt hexagonal und schmilzt bei 207°.

[1]) Ann. di Chim. e Farmacol. 15 (1892); Guareschi, Einf. in das Studium der Alkaloide, 1896, S. 480.

4. Alkaloide der Familie Liliaceae.

A. Imperialin, $C_{35}H_{60}NO_4$ (?).

(241) Die Zwiebeln der zur Familie *Liliaceae* gehörenden Kaiserkrone (*Fritillaria l. Corronaria imperialis*) zeichnen sich durch scharf bitteren Geschmack und Giftigkeit aus; die Pflanze hat früher medicinische Verwendung gefunden. Fragner[1]) fand 1888 in den Zwiebeln ein Alkaloid, welches Imperialin genannt wurde. Die von ihm ermittelte Formel $C_{35}H_{60}NO_4$ kann indess nicht richtig sein, da sie dem Gesetz der paaren Atomzahlen widerspricht.

Zur Darstellung des Imperialins werden die Zwiebeln mit Kalk zerrieben, das Gemenge auf dem Wasserbade vollständig ausgetrocknet und mit heissem Chloroform wiederholt ausgezogen. Die Lösungen werden mit weinsäurehaltigem Wasser durchgeschüttelt, die Base aus den concentrirten Lösungen durch Soda gefällt, an der Luftpumpe abgesaugt und aus heissem Alkohol umkrystallisirt. Hierbei wird sie in einer Ausbeute von 0,08 bis 0,12 Proc. erhalten.

Imperialin krystallisirt in kurzen, farblosen Nadeln, welche oberhalb 240° gefärbt werden und bei 254° vollständig schmelzen. Es löst sich in Wasser, Aether, Benzol, Petroläther und Amylalkohol nur wenig, leichter in heissem Alkohol. Es ist linksdrehend. Eine etwa 5 proc. Chloroformlösung zeigt $[\alpha]_D = -35{,}4°$. Imperialin übt eine Wirkung auf die Herzthätigkeit aus.

Mit Zucker verrieben und mit concentrirter Schwefelsäure benetzt, färbt es sich nach einander gelbgrün, blassbraun, fleischfarben, kirschroth und nach längerem Stehen dunkelviolett. Mit den gewöhnlichen Alkaloidreagentien entstehen Niederschläge.

Das Hydrochlorid, $C_{35}H_{60}NO_4 . HCl$, tritt beim Auflösen der Base in alkoholischer Salzsäure und Stehen der Lösung in Form grosser, milchiger Krystalle auf, die in Wasser und Alkohol leicht löslich sind.

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 21, II, 3284 (1888).

B. Alkaloide der Herbstzeitlose (Colchicum autumnale).

(242) In der zur Familie *Liliaceae* gehörigen Herbstzeitlose sind zwei Alkaloide:

Colchiceïn, $C_{21}H_{23}NO_6 + {}^1/_2 H_2O$, und
Colchicin, $C_{22}H_{25}NO_6$,

aufgefunden worden, und zwar treten sie in allen Theilen der Pflanze, am reichlichsten jedoch in den reifen Samen und in den Zwiebelknollen auf. Die aus ihrer Zusammensetzung hervorgehende Homologie der beiden Basen beruht, wie weiter unten gezeigt werden wird, darauf, dass Colchiceïn eine Carbonsäure, Colchicin den entsprechenden Methylester darstellt.

Nach den neueren Untersuchungen scheint das Colchiceïn kein von dem Pflanzenorganismus direct erzeugtes Product zu sein. Wo es aufgefunden wurde, hatte man die Pflanzentheile mit sauren Extractionsmitteln behandelt. Da schon geringe Mengen von Säuren die Spaltung des Colchicins in Colchiceïn und Methylalkohol hervorbringen, scheint obige Annahme berechtigt.

(243) Colchicin wurde schon im Jahre 1820 von den beiden französischen Chemikern Pelletier und Caventou [1]) entdeckt, aber mit Veratrin für identisch gehalten. Geiger und Hesse [2]) zeigten indess (1833), dass der Base ein besonderer Charakter zukommt, und legten ihr den oben benutzten Namen bei. Ueber ihre Constitution sind die Ansichten weit aus einander gegangen. Während Hübler [3]) die Formel $C_{17}H_{19}NO_5$ aufstellte, ertheilte ihr Hertel [4]) die Zusammensetzung $C_{17}H_{25}NO_6$ zu. Erst durch die Untersuchungen von Zeisel [5]) wurde für das Colchicin die Formel $C_{22}H_{25}NO_6$ endgültig nachgewiesen.

Die zweite Base, das Colchiceïn, wurde viel später und zwar im Jahre 1856 von Oberlin [6]) beobachtet. Hübler legte ihr die Formel $C_{17}H_{19}NO_5$ bei, welcher Ausdruck von Hertel [7]) zu $C_{17}H_{21}NO_5 + 2H_2O$ abgeändert wurde. Zeisel [8]), dessen umfassenden Arbeiten wir auch die Kenntniss dieses Spaltungsproductes des Colchicins verdanken, stellte dagegen seine Zusammensetzung endgültig zu $C_{21}H_{23}NO_6 + {}^1/_2 H_2O$ fest. Ausserdem haben sich einige weitere Forscher mit dem Gegenstande beschäftigt [9]). Doch haben dieselben nicht die beiden Basen in reinem Zustande unter den Händen gehabt, sondern Mischungen von beiden, weshalb die Angaben über ihre Eigenschaften weit aus einander gehen.

[1]) Ann. Chim. Phys. [2] **14**, 82 (1820). — [2]) Ann. Chem. Pharm. **7**, 274 (1833). — [3]) Arch. Pharm. **171**, 193 (1865). — [4]) Ber. deutsch. chem. Ges. **14**, I, 1411 (1881). — [5]) Monatsh. f. Chem. **4**, 162 (1883); **7**, 557 (1886); **9**, 1 (1888); Zeisel u. Johanny, **9**, 865 (1888); Ber. deutsch. chem. Ges. **20**, Ref. 709 (1887); **21**, Ref. 238, 796 (1888). — [6]) Compt. rend. **43**, 1199 (1856). — [7]) L. c. — [8]) L. c. — [9]) Vergl. hierüber bei Zeisel, Monatsh. **7**, 557 bis 568 (1886).

Zeisel hat sich auch mit der Constitution des Colchicins und Colchiceïns beschäftigt und dieselbe bis zu einem gewissen Grade aufgeklärt. Zunächst lehrte er die beiden Basen in reinem Zustande zu gewinnen. Er benutzte zur Abscheidung des Colchicins aus dem rohen Extract seine Neigung, mit Chloroform zu einer krystallinischen Verbindung zusammenzutreten. Aus der so erhaltenen reinen Base stellte er das Colchiceïn durch Verseifung in reinem Zustande dar.

Ferner studirte er die Zersetzungen der beiden Körper[1]). Er zeigte, dass Colchicin vier, Colchiceïn drei abspaltbare Methylgruppen enthält. Colchicin wird von starker Salzsäure in zwei Richtungen zersetzt. Erstens wird eine Acetylgruppe und ein Methyl abgespalten, unter Bildung einer Verbindung $C_{19}H_{21}NO_5$, die noch drei Methoxyle enthält und deshalb Trimethylcolchicinsäure genannt wurde:

Colchicin — Trimethylcolchicinsäure

I. $C_{22}H_{25}NO_6 + 2H_2O = C_{19}H_{21}NO_5 + C_2H_4O_2 + CH_3OH.$

Nebenbei entstehen bei weiterer Einwirkung der Salzsäure, die nunmehr nicht hydrolytisch, sondern methylabspaltend wirkt, die Körper $C_{18}H_{19}NO_5$ und $C_{16}H_{15}NO_5$, von denen ersterer zwei, letzterer keine Methoxylgruppe enthält; sie werden als Dimethylcolchicinsäure und Colchicinsäure bezeichnet:

Trimethylcolchicinsäure — Dimethylcolchicinsäure

II. $C_{19}H_{21}NO_5 + HCl = C_{18}H_{19}NO_5 + CH_3Cl;$

Colchicinsäure

III. $C_{19}H_{21}NO_5 + 3HCl = C_{16}H_{15}NO_5 + 3CH_3Cl.$

Ferner wurde nachgewiesen, was auch schon aus der obigen Gleichung I im Vergleich mit II und III einigermaassen sicher hervorgeht, dass eine von den ursprünglichen Methylgruppen des Colchicins in anderer Bindung vorhanden ist, als die drei anderen. Durch Kochen mit selbst überschüssiger verdünnter Natronlauge wird nämlich nur eine Methylgruppe abgespalten, und zwar unter Bildung des Natriumsalzes des zweiten in der Herbstzeitlose aufgefundenen Alkaloids, des Colchiceïns:

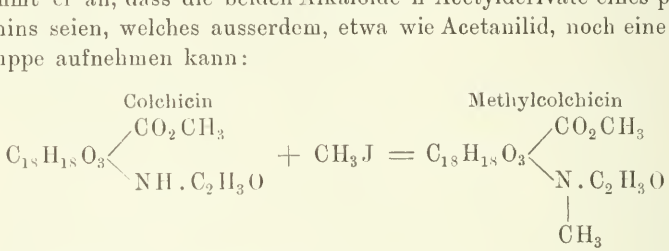
$$C_{22}H_{25}NO_6 + NaOH = C_{21}H_{22}NO_6Na + CH_3OH.$$

Andererseits lässt sich Colchiceïn nicht nur durch Einwirkung von Jodmethyl auf das Natriumsalz, sondern auch bei Esterification mit Methylalkohol und Chlorwasserstoff in Colchicin zurückverwandeln; hierdurch wird bewiesen, dass ersteres eine Carbonsäure, letzteres den Methylester dieser Säure darstellt. Die Carbonsäurenatur des Colchiceïns wird ferner dadurch erhärtet, dass Colchicin bei der Einwirkung von alkoholischem Ammoniak in das zugehörige Amid übergeht:

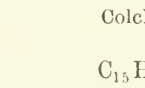
$$C_{20}H_{22}(CO.OCH_3)NO_4 + NH_3 = C_{20}H_{22}(CO.NH_2)NO_4 + CH_3OH.$$

[1]) Monatsh. f. Chem. 9, 1. 865 (1888).

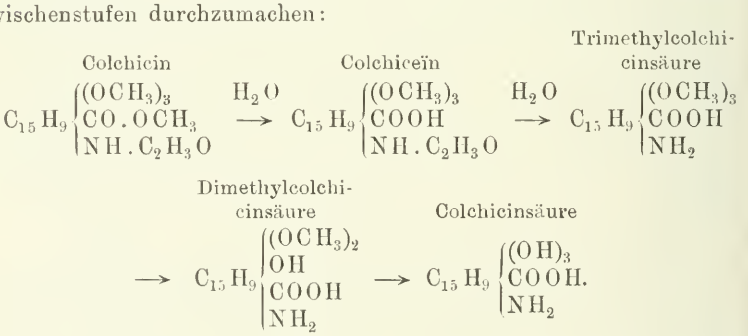
Die beim Erhitzen mit Salzsäure leicht verlaufende Abspaltung einer Acetylgruppe aus Colchicin resp. Colchiceïn lässt sich nach Zeisel am besten mit der Annahme in Einklang bringen — er weist in dieser Hinsicht auf die weitgehenden Analogien mit der Acetursäure, $CH_3CO.NH.CH_2.COOH$, hin —, dass die Acetylgruppe an Stickstoff gebunden ist. Da es ihm ferner gelang, eine Methylgruppe durch Einwirkung von Methyljodid auf Colchiceïnnatrium in das Colchicinmolecul einzuführen, nimmt er an, dass die beiden Alkaloide n-Acetylderivate eines primären Amins seien, welches ausserdem, etwa wie Acetanilid, noch eine Methylgruppe aufnehmen kann:



Diesen Ergebnissen seiner Untersuchung entsprechend, wären die beiden Alkaloide als Derivate der drei Hydroxylgruppen, eine Carboxyl- und eine primäre Aminogruppe enthaltenden Colchicinsäure aufzufassen, welcher folgende zergliederte Formel zukäme:



Ihre Bildung aus Colchicin resp. Colchiceïn hätte dann folgende Zwischenstufen durchzumachen:



Die einzige Reaction, welche gegen die Auffassung der Alkaloide der Herbstzeitlose als Derivate eines primären Amins zu sprechen scheint, ist die nicht stattfindende Acetylabspaltung beim Kochen des Colchiceïns mit verdünnter Natronlauge. Aber auch dieses Argument scheint durch den synthetischen Aufbau des Colchiceïns aus Trimethylcolchicinsäure, welcher durch Erhitzen mit Essigsäureanhydrid in benzolischer Lösung auf 100° zu Stande kommt:

$$C_{15}H_9\begin{cases}(OCH_3)_3\\CO_2H\\NH_2\end{cases} + (C_2H_3O)_2O = C_{15}H_9\begin{cases}(OCH_3)_3\\CO_2H\\NH.C_2H_3O\end{cases} + C_2H_4O_2,$$

beseitigt. In diesem Falle kann die Acetylirung nur am Stickstoff oder an Kohlenstoff stattfinden; von diesen beiden Möglichkeiten ist die erstere bei weitem die wahrscheinlichere.

Falls diese Anschauung Zeisel's durch weitere Untersuchungen bestätigt wird, würden die Alkaloide der Herbstzeitlose (ebenso wie das Pseudoephedrin, S. 431) keinen stickstoffhaltigen, heterocyklischen Kern enthalten. Dies wäre auch aus botanischem Gesichtspunkt interessant, da *Colchicum autumnale* eine monokotyledone Pflanze ist, und die Alkaloide fast ohne Ausnahme von dikotyledonen Pflanzen erzeugt werden [1]).

Isolirung des Colchicins.

(244) Zur Abscheidung des Colchicins hat Zeisel [2]) folgendes Verfahren befolgt. Die unzerkleinerten Colchicumsamen (100 Thle.) werden mit 90 proc. Alkohol bis zur Erschöpfung extrahirt, der Alkohol abdestillirt, der Rückstand in Wasser (20 Thle.) gelöst und vom Ungelösten getrennt. Die klare, dunkelbraune Lösung schüttelt man mit salzsäurefreiem Chloroform viermal durch und destillirt das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wird mit $^1/_7$ der früheren Wassermenge übergossen und wiederholt mit kleinen Mengen Chloroform ausgeschüttelt, die sich bildenden, mehr oder weniger harzigen resp. gefärbten Abscheidungen der für Colchicin charakteristischen Chloroformverbindung (s. unten) jede für sich in der gleichen Menge Alkohol gelöst, die nicht zu stark gefärbten Lösungen zusammengegossen und das Chloroform und der Alkohol abdestillirt. Der Rückstand wird abermals in Wasser aufgenommen und mit Chloroform ausgeschüttelt, die gelbe Lösung filtrirt und auf dem Wasserbade eingeengt. Der dickliche Rückstand wird lauwarm mit Aether versetzt, bis sich nichts mehr auflöst, und dann der Extract stehen gelassen. Die ausgeschiedenen Krystalle krystallisirt man zweimal aus wenig Chloroform unter Zusatz von Aether um. Sie besitzen dann die Zusammensetzung $C_{22}H_{25}NO_6 . 2\,CHCl_3$. Um das Chloroform abzuscheiden, wird es mit Wasserdampf behandelt, und aus der concentrirten, hellgelben Lösung das Colchicin durch vollständiges Abdampfen im Vacuum als amorphe Masse gewonnen.

Colchicin, $C_{22}H_{25}NO_6$.

(245) Colchicin bildet, in obiger Art dargestellt, eine hellgelbe, gummiartige, rissige Masse, die in kaltem Wasser langsam, aber in jedem Verhältniss zu einer viscosen Flüssigkeit löslich ist. In warmem

[1]) A. Pictet, Die Pflanzenalkaloide; deutsche Bearbeitung von Wolffenstein (1891), S. 77, 252. — [2]) Monatsh. f. Chem. 7, 568 (1886).

Wasser löst es sich weniger als in kaltem. Bei 82° enthält die gesättigte Lösung circa 12 Proc. der Substanz. Werden concentrirtere Lösungen erhitzt, so scheidet sich ein Theil des Colchicins als Oel ab. Beim Erkalten verschwindet die scharfe Grenze zwischen der öligen und wässerigen Schicht, und beim Schütteln wird die Flüssigkeit wieder homogen. Alkohol und Chloroform lösen das Alkaloid in jedem Verhältniss, absoluter Alkohol fast gar nicht, Benzol nur in der Hitze. Die heisse Benzollösung scheidet die Substanz beim Erkalten wieder amorph ab. Der Schmelzpunkt ist schwer genau zu bestimmen. Vollkommen trockenes Colchicin schmilzt in zugeschmolzener Capillare bei 143 bis 147°.

Colchicin schmeckt intensiv bitter; es riecht in feuchtem Zustande beim Erwärmen nach Heu. Es lenkt das polarisirte Licht nach links ab.

Von stärkeren Mineralsäuren und verdünnten Alkalien, besonders von ersteren, wird das Alkaloid intensiv gelb gefärbt.

Concentrirte Schwefelsäure giebt eine gelbe Lösung, die beim Erhitzen roth wird. Enthält die Säure eine Spur Salpetersäure, so entsteht eine gelbgrüne Färbung, die durch Grün, Blaugrün, Blau, Violett und Weinroth in Gelb übergeht. Ferrichlorid, der salzsauren Lösung zugesetzt, färbt sie beim Kochen grün bis schwarzgrau; beim Ausschütteln der erkalteten Lösung mit Chloroform färbt sich dieses nach einander bräunlich, granatroth und undurchsichtig dunkel. Mit Platinchlorid entsteht keine Fällung, in der salzsauren Lösung wird dagegen von Goldchlorid ein anfangs amorpher, später krystallinischer Niederschlag erzeugt. Pikrinsäure bewirkt keine Fällung, wässerige Phenollösung eine starke, milchige Trübung, die nach einiger Zeit in gelbe, harzige Tropfen übergeht (empfindliche Reaction).

Colchicin hat nur schwach basische Eigenschaften.

Setzt man eine mit wenig Salzsäure versetzte Colchicinlösung zu überschüssiger Goldchloridlösung, so entsteht ein Goldsalz von der Formel $C_{22}H_{25}NO_6 . HCl . AuCl_3$, welches nach einiger Zeit krystallinisch wird. Eine Zugabe von wenig Goldchlorid erzeugt aber einen nicht krystallinischen Niederschlag, dessen Goldgehalt sich der Formel $(C_{22}H_{25}NO_6 . HCl)_2 . AuCl_3$ nähert. Dieser Umstand ist vielleicht dahin zu deuten, dass dem Colchicin die doppelte Formel zukäme.

Die schon oben erwähnte Chloroformverbindung, $C_{22}H_{25}NO_6 . 2\,CHCl_3$, krystallisirt in schwach gelblichen, nadelförmigen Krystallen, die allmählich Chloroform abgeben. In Gegenwart von Wasser entweicht dieses bei 100° schnell und vollständig.

Als Säureester (vergl. oben) setzt sich Colchicin mit alkoholischem Ammoniak bei 100° unter Bildung des Amids um:

$$\overset{\text{Colchicin}}{C_{15}H_9\begin{cases}(OCH_3)_3\\CO.OCH_3\\NH.C_2H_3O\end{cases}} + NH_3 = CH_3OH + C_{15}H_9\begin{cases}(OCH_3)_3\\CO.NH_2\\NH.C_2H_3O\end{cases}$$

Es krystallisirt aus Alkohol in Krystallen mit $^1/_2$ Mol. Krystallalkohol und giebt beim Verseifen mit Natronlauge Colchicin.

Colchicin bewirkt sowohl die gastrische wie die nervöse Form der Colchicinvergiftung. Es stellt ein heftiges Drasticum dar, das in grösseren Dosen unter den Symptomen der Magendarmentzündung zu tödten vermag und auch von Wunden aus oder selbst bei Einreibung in derselben Weise toxisch wirkt. Der Tod erfolgt durch allmähliche Lähmung des Athemcentrums, bisweilen nach vorgängigen, wahrscheinlich von Erstickung abhängigen Krämpfen. Als Heilmittel wird Colchicin bei rheumatischen und gichtischen Affectionen, sowie bei Morbus Brighti angewandt [1]).

(246) Wird Colchicinnatrium mit Methyljodid und Methylalkohol auf 100° erhitzt, so verestert sich nicht nur das Carboxyl, sondern eine Methylgruppe tritt auch an Stickstoff heran; es entsteht neben Colchicin das n-Methylcolchicin, nach der Gleichung:

$$C_{15}H_9\begin{cases}(OCH_3)_3\\ COONa\\ NH.C_2H_3O\end{cases} + 2\,CH_3J = C_{15}H_9\begin{cases}(OCH_3)_3\\ COOCH_3\\ N.C_2H_3O\\ \quad|\\ \quad CH_3\end{cases} + HJ + NaJ.$$

Es bildet eine gelbe, amorphe Masse und ist in Wasser leicht löslich. Beim Kochen mit sehr verdünnter Salzsäure verwandelt es sich in ein weisses, glänzendes Product, welches in folgender Art gebildet wird:

n-Methylcolchicin

$$C_{15}H_9\begin{cases}(OCH_3)_3\\ CO.OCH_3\\ N.C_2H_3O\\ \quad|\\ \quad CH_3\end{cases} + H_2O = C_{15}H_9\begin{cases}(OCH_3)_3\\ CO.OH\\ N.C_2H_3O\\ \quad|\\ \quad CH_3\end{cases} + CH_3OH.$$

n-Methylcolchiceïn

n-Methylcolchiceïn spaltet beim Erhitzen mit rauchender Salzsäure auf 165° Methylamin ab (Zeisel und Johanny [2]).

Colchiceïn, $C_{21}H_{23}NO_6 + {}^1/_2H_2O$.

(247) Diese Base wurde, wie erwähnt, zuerst von Oberlin [3]) bei der Bearbeitung des Extractes von *Colchicum autumnale* beobachtet. Zeisel [4]), welcher die Ansicht vertritt, dass der Körper in der Pflanze nicht fertig gebildet vorkommt, sondern während der Extraction mit sauren Mitteln entsteht, lehrte es in reinem Zustande darzustellen durch

[1]) Vergl. Hilger-Husemann, Die Pflanzenstoffe **1**, 374, 377 (1882). — [2]) Monatsh. f. Chem. **9**, 870 (1888). — [3]) Compt. rend. **43**, 1199 (1856). — [4]) Monatsh. f. Chem. **7**, 585 (1886).

Kochen einer verdünnten Colchicinlösung (1 : 60), welcher 0,2 Proc. concentrirte Schwefelsäure oder 1 Proc. Salzsäure (1,15 spec. Gewicht) hinzugesetzt war:

$$C_{22}H_{25}NO_6 + H_2O = C_{21}H_{23}NO_6 + CH_3OH.$$

Colchiceïn wird hierbei in krystallinischem Zustande erhalten und ist, bei Anwendung reinen Colchicins, sofort rein. Es bildet, aus Wasser rasch krystallisirt, glänzende, weisse Nädelchen mit kaum merklichem gelblichen Stich, welche krystallwasserhaltig bei 139 bis 141°, krystallwasserfrei bei 161° erweichen und bei 172° schmelzen. In kaltem Wasser ist der Körper sehr wenig, in heissem leichter löslich, sehr leicht in Alkohol und Chloroform, fast nicht in absolutem Aether und Benzol. Obwohl Colchiceïn ein Carboxyl enthält (S. 435), reagirt es auf Lackmus nicht. Es löst sich aber leicht in Alkalien, Ammoniak und Alkalicarbonaten zu gelben Lösungen. Auch Mineralsäuren lösen es auf, und da hierbei eine nicht unbeträchtliche Temperatursteigerung auftritt, so existiren wohl wahre Verbindungen des Colchiceïns mit Säuren, obwohl sie leicht zersetzlich sind.

In einer vermittelst verdünnter Salzsäure hergestellten Colchiceïnlösung erzeugen Bromwasser, Jodjodkalium, Quecksilberchlorid, Cadmiumjodid, Kaliumquecksilberjodid, Phosphorwolframsäure, Phosphormolybdänsäure, wässerige Phenollösungen und Gerbsäure starke Niederschläge, welche von den aus Colchicin erhältlichen nicht zu unterscheiden sind. Auch die Eisenchloridreaction des letzteren (S. 438) wird hier beobachtet. Sie wird aber weder von Colchicin noch von Colchiceïn in unverändertem Zustande, sondern von Zersetzungsproducten derselben erzeugt.

Bleiacetat und Kupferacetat rufen in wässerigen Colchiceïnlösungen eine weisse resp. gelbgrüne Fällung hervor. Versetzt man eine möglichst gesättigte Lösung des Alkaloids in Ammoniak mit verdünnter Salpetersäure, so lange der entstehende Niederschlag sich eben noch löst, so erhält man mit Silbernitrat eine leicht zersetzliche Silberverbindung als amorphen, gelben Niederschlag.

Von den Metallverbindungen ist das Kupfersalz, $(C_{21}H_{22}NO_6)_2Cu + 5\,H_2O$, in krystallinischem Zustande, durch Einwirkung von Kupferhydroxyd auf eine alkoholische Lösung des Colchicins auf dem Wasserbade, erhalten worden. Durch Zusatz von Wasser zu dem dunkelgrünen Filtrat und Erwärmen wird die Verbindung in mikroskopischen Krystallen obiger Zusammensetzung abgeschieden.

Durch Esterification mit Methylalkohol geht Colchiceïn, wie schon oben (S. 435) erwähnt, in Colchicin über, welches in dieser Weise synthetisch darstellbar ist (Zeisel).

(248) Trimethylcolchicinsäure, $C_{19}H_{21}NO_5$, entsteht durch Erhitzen von Colchiceïn und folglich auch von Colchicin, auf dem Wasserbade mit Salzsäure (spec. Gewicht 1,15), bis die Flüssigkeit

nach Versetzen mit Wasser klar bleibt [1]). Die Reaction verläuft nach der Gleichung (vergl. S. 435):

$$C_{15}H_9\begin{cases}(OCH_3)_3\\COOH\\NH.C_2H_3O\end{cases} + H_2O = C_{15}H_9\begin{cases}(OCH_3)_3\\COOH\\NH_2\end{cases} + C_2H_4O_2.$$

Zugleich entstehen Dimethylcolchicinsäure und Colchicinsäure. Um die Körper zu trennen, wird die intensiv gelb gefärbte Reactionsflüssigkeit mit wenig Wasser verdünnt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Dieses nimmt unverändertes Colchiceïn und das salzsaure Salz der Trimethylcolchicinsäure auf, während die Hydrochloride der Dimethylcolchicinsäure und Colchicinsäure ungelöst bleiben. Nach Abdestilliren des Chloroforms mittelst Wasserdampf wird das Colchiceïn durch Hineinwerfen eines Krystallsplitters zur Ausscheidung gebracht, der gelöste Theil durch Ausschütteln mit kleinen Mengen Chloroform entfernt. Nach genügendem Einengen erstarrt die wässerige Lösung zu einer glänzenden Krystallmasse des salzsauren Salzes, $C_{19}H_{21}NO_5.HCl + 1^3/_4 H_2O$. Auf vorsichtigen Zusatz von Kalilauge wird die freie Trimethylcolchicinsäure, in der Kälte als hellgelbe Gallerte, in der Hitze in Form gelber, mikroskopischer Prismen abgeschieden. Ueberschüssige Kalilauge löst die Säure wieder mit gelblicher Farbe auf. Der Schmelzpunkt liegt, nach vorherigem, sichtbarem Erweichen bei 159°.

Das Platinsalz, $(C_{19}H_{21}NO_5.HCl)_2PtCl_4 + 2H_2O$, bildet büschelig vereinigte, gelbe Nädelchen, die ihr Krystallwasser schon im Exsiccator verlieren.

Durch Einwirkung von Natriumäthylat und 1 Mol. Jodmethyl entsteht die Trimethylcolchidimethinsäure, $C_{15}H_9\begin{cases}(OCH_3)_3\\N(CH_3)_2\\CO_2H\end{cases}$, in Form säulenförmiger Krystalle, welche bis 124° erweichen und bei 126° schmelzen. Bei der Anwendung überschüssigen Natriums und Jodmethyls wird ausserdem das Carboxyl methylirt und noch das Jodmethylat des so entstandenen Körpers gebildet. Die entstandene Verbindung, welche das Trimethylcolchidimethinsäureesterjodmethylat darstellt, hat die Constitution:

$$C_{15}H_9\begin{cases}(OCH_3)_3\\N(CH_3)_2.CH_3J.\\CO_2CH_3\end{cases}$$

(249) Dimethylcolchicinsäure, $C_{18}H_{19}NO_5 + 4^1/_2 H_2O$, entsteht, neben Trimethylcolchicinsäure und Colchicinsäure, beim kürzeren Erhitzen von Colchicin mit 30proc. Salzsäure auf dem Wasserbade, oder besser, durch Erhitzen von Colchiceïn mit dieser Salzsäure auf

[1]) Zeisel, Monatsh. f. Chem. 9, 8 (1888).

110°. Nach Entfernung des Colchiceïns und der salzsauren Trimethylcolchicinsäure mit Chloroform (s. oben) krystallisirt aus der wässerigen Lösung des eingedampften Rückstandes das salzsaure Salz, $C_{18}H_{19}NO_5 . HCl + H_2O$, in mikroskopischen Nädelchen aus. Die freie Säure wird durch Fällung einer verdünnten Lösung des Salzes mit eben der nöthigen Menge Natronlauge in Krystallen erhalten, die in nicht entwässertem Zustande bei 141 bis 142° schmelzen.

Colchicinsäure, $C_{16}H_{15}NO_5$, erhält man durch Erhitzen der Mutterlaugen von der Dimethylcolchicinsäuredarstellung mit Salzsäure (spec. Gewicht 1,15) auf 140°, und Fällen des so erhaltenen salzsauren Salzes mit Kalilauge, in Form einer mehr oder weniger gefärbten, flockigen Fällung. Die amorphe Substanz giebt mit Ferrichlorid eine intensiv braunrothe Färbung.

Der Colchicinsäure und Dimethylcolchicinsäure kommen folgende Formeln zu (Zeisel, vergl. S. 436):

Colchicinsäure

$$C_{15}H_9\begin{cases}(OH)_3\\CO_2H\\NH_2\end{cases}$$

Dimethylcolchicinsäure

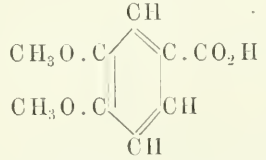
$$C_{15}H_9\begin{cases}OH\\(OCH_3)_2\\CO_2H\\NH_2\end{cases}$$

C. Alkaloide der Veratrumarten.

Die Gattung *Veratrum* der Familie *Liliaceae* (*Colchicaceae*) ist in botanischer Hinsicht mit dem vorher erwähnten *Colchicum autumnale*, der Mutterpflanze des Colchicins, nahe verwandt. Von den zahlreichen Arten dieser Gattung sind *Veratrum sabadilla*, *V. album*, *V. viride*, *V. lobelianum* und *V. nigrum* auf Alkaloide untersucht worden. Es sind mit der Zeit nicht weniger als zehn Veratrumbasen isolirt resp. untersucht worden. Sie werden nachstehend unter den betreffenden Mutterpflanzen angeführt.

I. Basen aus *Veratrum sabadilla.*

(250) Diese in medicinisch-pharmaceutischer Hinsicht wichtigste Veratrumart ist schon frühzeitig auf ihre basischen Bestandtheile untersucht worden. Im Jahre 1818 isolirte Meissner[1]) aus dem Sabadilsamen, und im nachfolgenden Jahre Pelletier und Caventou[2]) aus demselben, sowie aus dem Samen von *Veratrum album* ein amorphes Alkaloid, das Veratrin. Dieses ist in der Pflanze an zwei Säuren gebunden, die von E. Merck[3]) aufgefundene Veratrumsäure (Bd. IV, S. 640) oder Dimethylprotocatechusäure:



und die Cevadinsäure, welche schon von Pelletier und Caventou in den Sabadillsamen entdeckt wurde. Letzterer kommt die Zusammensetzung einer Methylcrotonsäure zu. Sie hat wahrscheinlich die Formel:

$$CH_3.CH:C<\begin{matrix}CH_3\\CO.OH\end{matrix}$$

1855 gelang es G. Merck[4]), aus dem amorphen Basengemisch der Sabadillsamen ein krystallisirtes Alkaloid, Veratrin, abzuscheiden,

[1]) Schweigger's Journ f. Chem. u. Phys. **25**, 377 (1818). — [2]) Ann. Chim. Phys. [2] **14**, 69 (1819). — [3]) Ann. Chem. Pharm. **29**, 188 (1839). — [4]) Ibid. **95**, 200 (1855).

dessen Zusammensetzung zu $C_{32}H_{52}NO_8$ festgestellt wurde. Dieser Befund wurde später von anderen Forschern, unter denen Schmidt und Köppen[1]), Wright und Luff[2]), Bosetti[3]), Stransky[4]), Ahrens[5]), sowie Freund und Schwarz[6]) zu nennen sind, bestätigt. Das krystallisirte Alkaloid wurde von Schmidt und Köppen als Veratrin, von Wright und Luff als Cevadin, von Ahrens als krystallisirtes Veratrin bezeichnet. Zur Zeit wird es allgemein Cevadin genannt.

Die genannte Untersuchung von Wright und Luff hat die Kenntniss der Sabadilla-Alkaloide wesentlich gefördert. Ausser Cevadin, für welches sie die Zusammensetzung $C_{32}H_{49}NO_9$ feststellten und dessen Spaltung in eine Methylcrotonsäure (später als Angelicasäure erkannt) und eine neue Base, das Cevin:

$$\underset{\text{Cevadin}}{C_{32}H_{49}NO_9} + H_2O = \underset{}{C_5H_8O_2} + \underset{\text{Cevin}}{C_{27}H_{43}NO_8},$$

sie kennen lehrten, isolirten sie aus dem Samen zwei weitere, amorphe Basen, das Veratrin, $C_{37}H_{53}NO_{11}$, und Cevadillin, $C_{34}H_{53}NO_8$. In letzterer Zeit hat E. Merck[7]) noch zwei neue Alkaloide, Sabadin, $C_{21}H_{31}NO_5$, und Sabadinin, $C_{27}H_{45}NO_8$ (?), im selben Material aufgefunden, die einheitlich zu sein scheinen.

Cevadin, $C_{32}H_{49}NO_9$.

(251) Diese Base wurde, wie oben erwähnt, zuerst von G. Merck isolirt.

Zur Reindarstellung der Basen der Sabadillasamen bedient man sich des folgenden Verfahrens[8]):

Die zu einem gelben Pulver zerkleinerten Samen werden mit Alkohol, welcher auf je 100 Thle. Samen 1 Thl. Weinsäure gelöst enthält, bei Siedetemperatur extrahirt, und die eingeengten alkoholischen Auszüge durch Verdünnen mit Wasser vom Harz befreit. Dem mit Natriumcarbonat übersättigten Filtrate entzieht man die Basen durch Ausschütteln mit Aether, und entnimmt sie hierauf der ätherischen Lösung durch Ausschütteln mit weinsäurehaltigem Wasser. Aus dieser Lösung werden die Basen nach Uebersättigen mit Soda wieder in Aether übergeführt, welcher beim directen Verdunsten jedoch keine Krystalle liefert. Versetzt man aber die Lösung mit einer zur Bildung eines bleibenden Niederschlages genügenden Menge Benzol, welches vorher mit etwas Aether verdünnt wurde, so beginnt nach einigem Stehen

[1]) Ann. Chem. Pharm. **185**, 224 (1877); Ber. deutsch. chem. Ges. **9**, 1115 (1876). — [2]) Journ. Chem. Soc. **33**, 338 (1878); **35**, 387 (1879); Ber. deutsch. chem. Ges. **11**, I, 1267 (1878). — [3]) Ibid. **16**, I, 1384 (1883). — [4]) Monatsh. f. Chem. **11**, 482 (1890). — [5]) Ber. deutsch. chem. Ges. **23**, II, 2700 (1890). — [6]) Ibid. **32**, I, 800 (1899). — [7]) Beilstein, Handb., 3. Aufl., III, 950. — [8]) Guareschi, Einl. in das Studium der Alkaloide 1896, S. 484; Beilstein, Handb., loc. cit. S. 948; vergl. auch Bosetti, Jahresb. *1883*, S. 1351.

die Abscheidung der Basen in Form einer klebrigen Masse. Sind auf diese Weise $^5/_6$ der Alkaloide aus der Lösung entfernt, so beginnt die Krystallisation des Cevadins und dauert fort, bis die Lösung alkaloidfrei ist. Die mit wenig Alkohol auf dem Filter gewaschenen Krystalle können leicht durch Umkrystallisiren aus warmem Alkohol weiter gereinigt werden.

Die sich zuerst abscheidende klebrige und syrupartige Masse besteht aus dem amorphen, eigentlichen Veratrin und aus Cevadillin.

Aus 10 kg Samen erhält man nach obigem Verfahren 60 bis 70 g Rohbasen und aus diesen 8 bis 9 g reines Cevadin, 5 bis 6 g Veratrin und 2 bis 3 g Cevadillin.

(252) Reines Cevadin krystallisirt aus Alkohol in rhombischen Prismen, welche häufig 2 Mol. Krystallalkohol enthalten. Dieser entweicht nicht beim schnellen Erhitzen; die Krystalle blähen sich schon bei 110° auf und gehen in ein durchsichtiges Harz über. Trocknet man sie erst bei 100° und lässt dann die Temperatur allmählich auf 130 bis 140° steigern, oder kocht man die gepulverte Verbindung mit Wasser, bis sie krystallinisch geworden ist, so gelangt man zu der alkoholfreien Verbindung [1]), welche auch zuweilen beim Krystallisiren aus wasserhaltigem Alkohol zu entstehen scheint und bei 205° schmilzt (Schmidt). Beim Liegen an der Luft werden die Krystalle undurchsichtig. Cevadin löst sich leicht in Aether, welcher es beim Eintrocknen firnissartig abscheidet, sowie in heissem Alkohol, ist aber in Wasser unlöslich. Die Base ist inactiv (Buignet).

Die Lösung des Cevadins in rauchender Salzsäure wird beim Erwärmen intensiv violett, beim Kochen dunkel purpurroth gefärbt (Trapp [2]). In concentrirter Schwefelsäure wird es in der Kälte mit gelber Farbe aufgelöst, welche beim Erwärmen in ein violettes Blutroth übergeht. Beim Zutropfen von concentrirter Schwefelsäure zu einem Gemisch von Cevadin und Zucker (1 : 2 bis 4) tritt beim Vermischen nach einiger Zeit eine grüne, später eine rein blaue Farbe auf (Weppen [3]).

Cevadin gehört zu den stärksten Giften und wirkt in den kleinsten Mengen, in die Nase gebracht, heftig niesenerregend. 1 mg, einem Frosch injicirt, erzeugt Lähmung, 10 mg den Tod. Beim Kaninchen bringen 20 mg pro Kilogramm Körpergewicht Lähmung hervor (Falk [4]).

Cevadin ist eine einsäurige, tertiäre Base, wie aus der Zusammensetzung des krystallisirten Hydrochlorids, $C_{32}H_{49}NO_9 . HCl$, und der Bildung eines Jodmethylats (Freund und Schwarz) hervorgeht.

Das Goldsalz, $(C_{32}H_{49}NO_9 . HCl)AuCl_3 + 2H_2O$, ist für die Base charakteristisch. Es krystallisirt aus Alkohol in leichten, glänzen-

[1]) Freund u. Schwarz, Ber. deutsch. chem. Ges. 32, I, 800 (1899). — [2]) Jahresb. *1862*, S. 376. — [3]) Zeitschr. anal. Chem. 13, 454 (1874). — [4]) Ber. deutsch. chem. Ges. 32, I, 805 (1899).

den Nadeln, die, bei 100° getrocknet, bei 178° sich dunkel färben und bei 182° unter Zersetzung schmelzen.

Das Quecksilbersalz, $(C_{32}H_{49}NO_9 . HCl) . HgCl_2$, fällt amorph aus, wird aber bald krystallinisch. Aus Alkohol umkrystallisirt, schmilzt es bei 172° unter Zersetzung (Ahrens [1]).

Cevadin ist eine ungesättigte Verbindung. Mit Bromwasser behandelt, nimmt es vier Atome Brom auf, unter Bildung einer unbeständigen amorphen Verbindung, $C_{32}H_{49}Br_4NO_9$, welcher wässerige Kalilauge in der Kälte zwei Atome Brom entzieht. Von Oxydationsmitteln wird es nur in einfachere Bruchstücke, wie Kohlendioxyd, Aldehyd, Essigsäure und Oxalsäure, gespalten. Bei der trockenen Destillation entstehen Tiglinsäure und β-Picolin. Letzteres entsteht auch beim Destilliren über Kalk.

Wie Tropin und viele andere Alkaloide, lässt sich Cevadin hydrolytisch in eine Säure und einen basischen Körper spalten. Wright und Luff [2]), welche diese Reaction zuerst aufgefunden haben, zeigten nämlich, dass es, mit alkoholischem Natron behandelt, in Methylcrotonsäure (Tiglinsäure) und Cevin zerfällt:

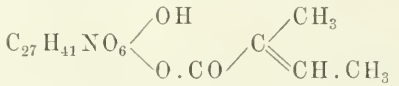
$$\underset{\text{Cevadin}}{C_{32}H_{49}NO_9} + H_2O = \underset{\text{Methylcrotonsäure}}{C_5H_8O_2} + \underset{\text{Cevin}}{C_{27}H_{43}NO_8}.$$

Nach Bosetti [3]) entstehen hierbei Angelicasäure und eine andere Base, die von ihm Cevidin genannt wurde, angeblich nach der Gleichung:

$$C_{32}H_{49}NO_9 + 2H_2O = \underset{\text{Angelicasäure}}{C_5H_8O_2} + \underset{\text{Cevidin}}{C_{27}H_{45}NO_9}.$$

Nach Ahrens [4]) beruht die vermeintliche Bildung des letzteren Körpers auf Irrthum. Der einzige basische Bestandtheil der Spaltung ist Cevin, und die Säure ist Angelicasäure, aus welcher Tiglinsäure secundär entsteht. Durch die Untersuchung von Freund und Schwarz [5]) wurde dies bestätigt; den letzteren Forschern gelang es ausserdem, das Cevin in krystallisirtem Zustande zu gewinnen.

Cevadin enthält keine Methoxylgruppe und auch keine n-Methylgruppe (Freund und Schwarz). Da es mit Benzoësäureanhydrid bei 100° eine Benzoylverbindung, $C_{32}H_{48}(OC_7H_5O)NO_8 + 1\frac{1}{2}H_2O$, liefert, welche körnige, bei 170 bis 180° schmelzende Krystalle bildet, so enthält es eine Hydroxylgruppe. Mit Rücksicht hierauf, sowie auf die oben beschriebene hydrolytische Zerlegung kommt dem Cevadin nach Wright und Luff folgende Formel zu:



[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 23, II, 2700 (1890). — [2]) Journ. Chem. Soc. 33, 338 (1878); Ber. deutsch. chem. Ges. 11, I, 1267 (1878). — [3]) Jahresber. *1883*, S. 1351. — [4]) Ber. deutsch. chem. Ges. 23, 2702 (1890). — [5]) Ibid. 32, I, 801 (1899).

(253) Cevin, $C_{27}H_{43}NO_3$, das basische Spaltungsproduct des Cevadins, entspricht dem Tropin in der Atropinreihe und ist wie dieses als ein Alkohol aufzufassen.

Das krystallisirte Cevin wird in der Weise erhalten, dass man Cevadin kurze Zeit mit absolut alkoholischer Kalilösung kocht, wobei zunächst beim Erkalten eine unbeständige Kaliumverbindung des Cevins auskrystallisirt, welche nach Behandlung mit Kohlensäure die freie Base liefert. Beim Stehen mit Wasser wird das zuerst amorph abgeschiedene Cevin krystallinisch und scheidet sich, in Wasser aufgelöst, in triklin hemiëdrischen Krystallen aus, die $3^1/_2$ Mol. Krystallwaser enthalten, welches bei 110° entweicht. Die getrocknete Substanz beginnt bei 155 bis 160° zu sintern und verwandelt sich bei 165 bis 170° in ein durchsichtiges Harz, welches bei 195 bis 200° völlig durchgeschmolzen ist.

Cevin löst sich leicht in Säuren, und Ammoniak fällt es aus diesen Lösungen amorph, dagegen vermag Soda nicht die Base abzuscheiden. Die wässerige Lösung, welche stark alkalisch reagirt, trübt sich beim Erwärmen. Ammoniakalische Silberlösung, sowie Fehling'sche Lösung wird in der Wärme reducirt.

Fügt man zur alkoholischen Lösung des Cevins etwas alkoholische Kalilösung, so scheidet sich die charakteristische, zum Nachweis der Base geeignete Kaliumverbindung, $C_{27}H_{41}NO_8K_2$, in feinen Nadeln aus. Die entsprechende Natriumverbindung bleibt beim Digeriren des Cevins mit starker Natronlauge unlöslich zurück.

Das Hydrochlorid, $C_{27}H_{43}NO_8.HCl + 2H_2O$, wird erhalten, wenn man die Base kurze Zeit in einer Chlorwasserstoffatmosphäre belässt und das Product in wenig Wasser oder Alkohol löst. Es krystallisirt in Nadeln vom Schmelzpunkt 240°.

Das schon erwähnte Jodmethylat, $C_{27}H_{43}NO_8.CH_3J$, krystallisirt aus der concentrirten, absolut alkoholischen Lösung auf Zusatz von Aether. Es zersetzt sich gegen 240 bis 250°.

Das Cevin wirkt weniger toxisch als Cevadin, und zwar beträgt die letale Dosis 0,1 g pro Kilogramm Kaninchen. Es bewirkt schwache locale Anästhesie, ist aber beim Menschen in dieser Hinsicht unwirksam (Falk[1]).

Veratrin, $C_{37}H_{53}NO_{11}$.

(254) Diese Base wurde, wie erwähnt (S. 444), von Wright und Luff isolirt, und zwar in folgender Weise[2]). Die bei der Gewinnung des Cevadins zuerst ausfallende harzige Masse (vergl. S. 445) wird mit Aether behandelt und so in einen unlöslichen Theil (Cevadillin) und einen löslichen (Veratrin) zerlegt. Die durch Abdestilliren des

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 32, 1, 806 (1899). — [2]) Beilstein, Handbuch, 3. Aufl., III, S. 949.

Aethers zurückbleibenden harzigen Rückstände werden in verdünnter Schwefelsäure aufgenommen und mit Ammoniak ausgefällt. Durch Anrühren mit verdünnter Salpetersäure erhält man neben einem schwer löslichen ein unlösliches Nitrat, welch letzteres beim Stehen körnig wird. Durch Filtriren der warmen Lösung können beide von einander getrennt werden. Das unlösliche Nitrat wird mit Soda zerlegt und die Base in Aether aufgenommen.

Veratrin stellt eine amorphe, harzige, bei 180° schmelzende Masse dar, welche in concentrirter Schwefelsäure mit gelber Farbe aufgenommen wird, die bald in Tiefroth übergeht. Die Lösung fluorescirt, zum Unterschied von Cevadin, nicht dunkelgrün, wie letzteres.

Veratrin erzeugt, in minimaler Menge auf die Nasenschleimhaut gebracht, anhaltendes Kitzeln und Niesen. Therapeutisch wird es gegen neuralgische Leiden, gegen Paralysen, verschiedene Neurosen, bei fieberhaften entzündlichen Krankheiten gebraucht.

Die Salze des Veratrins sind krystallinisch. Das Nitrat ist selbst in siedendem Wasser fast unlöslich. Das Sulfat, $C_{37}H_{53}NO_{11}.H_2SO_4 + 10\,H_2O$ (?), bildet feine Nadeln und geht, getrocknet, in eine hornartige Masse über.

Alkoholische Kalilauge spaltet das Veratrin beim Erwärmen in folgender Weise:

$$\underset{\text{Veratrin}}{C_{37}H_{53}NO_{11}} + H_2O = \underset{\text{Veratrumsäure}}{C_9H_{10}O_4} + \underset{\text{Verin}}{C_{28}H_{45}NO_8}.$$

Das Verin ist eine gelb gefärbte, amorphe Verbindung, welche bei 95° zu schmelzen beginnt und gegen 130° völlig geschmolzen ist. Seine Salze sind amorph. Der obigen Formel nach wäre es ein Homologes des Cevins. Vielleicht sind aber die beiden Basen identisch.

Cevadillin. $C_{34}H_{53}NO_8$.

(255) Der bei der Bearbeitung der amorphen Alkaloide der Sabadillasamen auf Veratrin in Aether unlösliche Antheil (S. 447) enthält das Cevadillin (Wright und Luff). Es wird mit Weinsäure extrahirt, die Lösung mit Soda gefällt und die Base mit Aether behandelt, wobei Cevadillin ungelöst bleibt. Es ist eine harzige Masse, welche in Aether fast unlöslich, in Amylalkohol leicht, in siedendem Benzin schwer löslich ist. Seine Salze sind amorph und gelatinös. Von alkoholischem Natron scheint es unter Bildung einer Methylcrotonsäure zersetzt zu werden.

Sabadin, $C_{29}H_{51}NO_8$.

(256) Diese Base wurde von E. Merck [1]) in dem Sabadillasamen aufgefunden. Sie bildet aus Aether Nadeln, welche bei 238 bis 240°

[1]) Merck's Jahresber. für 1890, Januar 1891; Ref.: Pharm. Centralhalle 32, 91 (1891); Beilstein, Handbuch, 3. Aufl., III, S. 950.

unter Zersetzung schmelzen. Frisch gefällt ist sie in Aether mässig löslich, wogegen die krystallisirte Base darin schwer löslich ist. Alkohol und Aceton nehmen das Sabadin leicht auf, in Ligroin ist es schwer löslich.

Das Hydrochlorid, $C_{29}H_{51}NO_8 . HCl + 2H_2O$, krystallisirt in Nadeln, welche bei 282 bis 284° unter Zersetzung schmelzen.

Das Nitrat, $C_{29}H_{51}NO_8 . HNO_3$, ist in kaltem Wasser schwer löslich (1 : 131 bei 13°). Es krystallisirt aus heissem Wasser in kleinen, bei 308° schmelzenden Nadeln.

Das Goldsalz, $(C_{29}H_{51}NO_8 . HCl)AuCl_3$, bildet feine, gelbe Nadeln, die in Alkohol schwer löslich sind.

Sabadinin, $C_{27}H_{45}NO_8$ (?).

(257) Auch dieses Alkaloid findet sich in den Samen von *Veratrum sabadilla* (E. Merck[1]) und scheidet sich aus Aether in haarfeinen Nadeln aus, die sehr leicht in Alkohol, in Aether und Ligroin schwer löslich sind.

Das Goldsalz, $(C_{27}H_{45}NO_8 . HCl)AuCl_3$, bildet glänzende, gelbe Blättchen. Das Sulfat, $C_{27}H_{45}NO_8 . H_2SO_4 + 3H_2O$, tritt in Nadeln auf, die in kaltem Wasser ziemlich schwer löslich sind (1 : 38,5 bei 12°).

II. Alkaloide der weissen Nieswurz (*Veratrum album*).

(258) Die *Rhizoma Veratri albi* sind zuerst von Pelletier und Caventou[2]) untersucht worden; sie glaubten als wirksamen Bestandtheil darin Veratrin aufgefunden zu haben, eine Ansicht, die mehr als 50 Jahre lang herrschend war, obwohl keiner der späteren Forscher dieselbe durch ausreichende Thatsachen zu begründen vermochte. 1840 entdeckte Simon[3]) in der Drogue ein Alkaloid, welches zuerst Barytin, später Jervin genannt wurde. Die dafür von Will[4]) zuerst aufgestellte Formel $C_{60}H_{45}N_2O_5$ (alte Atomgewichte) wurde später von Limpricht zu $C_{30}H_{45}N_2O_3$ abgeändert.

Das Vorkommen des Jervins (und Veratrins) wurde noch von Weigand[5]) (1842) und Weppen[6]) (1874) vertreten. Dagegen konnte Tobien[7]), welcher die früheren Angaben auf Anregung von Dragendorff revidirte, ausser Jervin nur noch eine amorphe, von Veratrin verschiedene Base von der Zusammensetzung $C_{24}H_{37}NO_7$ auffinden, die er Veratroidin nannte. Wright und Luff stellten in einer wichtigen

[1]) Merck's Jahresber. für 1890, Januar 1891; Ref.: Pharm. Centralhalle 32, 91 (1891); Beilstein, Handbuch, 3. Aufl., III. S. 950. — [2]) Ann. Chim. Phys. [2] 14, 69 (1819). — [3]) Ann. Chem. Pharm. 24, 214 (1837). — [4]) Ibid. 35, 116 (1840). — [5]) Chem. Centralbl. 13, 309. — [6]) Zeitschr. anal. Chem. 13, 454 (1874). — [7]) Inaug.-Diss., Dorpat 1877; Jahresber. *1878*, S. 908.

Arbeit [1]) nicht nur die Zusammensetzung des Jervins zu $C_{26}H_{37}NO_3$ fest, sondern konnten neben diesem Alkaloid noch zwei weitere, krystallisirte Basen aus der Drogue abscheiden, das Rubijervin, $C_{26}H_{43}NO_2$, und das Pseudojervin, $C_{29}H_{43}NO_7$. Ausserdem glaubten sie ein viertes, amorphes Alkaloid isolirt zu haben, das Veratralbin, welches indess als chemisches Individuum nicht genügend charakterisirt wurde.

(259) Unsere zuverlässigsten Kenntnisse über die Bestandtheile der weissen Nieswurz verdanken wir den langjährigen, genauen Arbeiten von Georg Salzberger [2]). Derselbe konnte zunächst constatiren, dass dem Jervin nur eine schwache toxische Wirkung zukommt, während Rubijervin und Pseudojervin physiologisch unwirksam sind, dass demnach der eigentliche, wirksame Bestandtheil der Drogue nicht isolirt worden, sondern damals noch unbekannt war. Diesem Forscher gelang es, den genannten Bestandtheil durch das unten beschriebene Verfahren aus dem Basengemenge abzuscheiden. Derselbe wurde Protoveratrin, $C_{32}H_{51}NO_{11}$, genannt und zeichnete sich durch enorme Giftigkeit aus. Ausserdem bestätigte Salzberger das Vorkommen der drei oben erwähnten, früher isolirten, krystallisirten Basen und fand eine neue, fünfte, auf, die er Protoveratridin nannte. Damit glaubt Salzberger noch nicht alle Alkaloide der weissen Nieswurz isolirt zu haben, denn er war neben grossen Mengen amorpher noch anderen krystallinischen Basen begegnet, die in kleinerer Menge vorhanden sind. Dagegen fasst er das Veratroidin Tobien's und das Veratralbin von Wright und Luff als Zersetzungsproducte des wenig beständigen Protoveratrins oder anderer Basen auf.

Nach Pehkschen [3]), welcher gleichzeitig mit Salzberger die Drogue und speciell das darin von Tobien abgeschiedene Veratroidin untersuchte, kommt dieser Base annähernd die Formel $C_{32}H_{53}NO_9$ zu. Derselbe fand, dass bei den wildwachsenden Rhizomen von *Veratrum album* die Ausbeute an Rohalkaloiden 0,57 bis 0,66 Proc. beträgt, während die cultivirten an denselben nur 0,29 Proc. enthalten.

Isolirung und Trennung der Basen.

(260) Zur Abscheidung der Alkaloide benutzte Salzberger [4]) folgende zwei Methoden, nämlich das mit 1. bezeichnete Barytverfahren, welches reichliche Mengen Jervin, Rubijervin und Protoveratridin verhältnissmässig rasch liefert, aber kein Protoveratrin, und das mit 2. bezeichnete Metaphosphorsäureverfahren, welches die Gewinnung des Protoveratrins und Pseudojervins gestattet, sowie

[1]) Journ. Chem. Soc. 35, 405 (1879). — [2]) Inaug.-Diss. (Erlangen), Berlin 1890; Arch. Pharm. 228, 462 (1890); Ber. deutsch. chem. Ges. 23, Ref. 698. — [3]) Inaug.-Diss., Dorpat 1890. — [4]) Inaug.-Diss. (Erlangen), Berlin 1890, S. 8, 11.

nebenbei die des Jervins und Rubijervins, welche als Nebenproducte erhalten werden.

1. Das mittelfeine Pulver des in Scheiben zerschnittenen und bei gewöhnlicher Temperatur getrockneten Rhizoms wird pro Kilogramm mit 300 g gepulvertem Baryumhydrat innig gemischt und mit 500g Wasser durchgearbeitet, das Gemisch mit Aether dreimal ausgeschüttelt und der Aether im Wasserstoffstrome bei möglichst niedriger Temperatur abdestillirt. Aus dem dünnen, dunkelgrünen Syrup setzten sich nach längerem Stehen wetzsteinartige Krystalle ab, welche abgesaugt und mit Aether gewaschen wurden, bis dieser farblos vom Filter abläuft. Sie stellen rohes Jervin dar. Durch Umkrystallisiren aus absolutem Alkohol wird zunächst das in Alkohol fast unlösliche Protoveratridin abgetrennt und dann in der alkohollöslichen Krystallmasse das Jervin von dem Rubijervin getrennt. Zu dem Ende wird die Masse mit verdünnter Schwefelsäure bei mässiger Wasserbadtemperatur digerirt, wobei das in Wasser fast unlösliche Jervinsulfat leicht von dem löslichen Sulfat der zweiten Base getrennt werden kann.

In der Mutterlauge des Aetherextractes bleiben amorphe Alkaloide gelöst, welche sehr heftiges Niesen verursachen, aber aus welcher kein krystallisirter Körper abgeschieden werden kann.

2. Beim Arbeiten nach dem Metaphosphorsäureverfahren wird die Rohdrogue zunächst mittelst Aether oder Petroleumbenzin von Fetten und Harzen möglichst befreit und dann mit 80proc. Alkohol erschöpfend extrahirt. Das beim Abtreiben des Alkohols im Vacuum zurückbleibende dünnflüssige Extract wird in Portionen von 500 g mit 5 Liter essigsäurehaltigem Wasser angerührt, das Unlösliche schnell abfiltrirt und die Flüssigkeit so lange mit fester Metaphosphorsäure behandelt, bis kein weiterer Niederschlag mehr entsteht. Dadurch werden grosse Mengen amorpher Stoffe, ausserdem aber auch Jervin und Rubijervin in unlöslichen Verbindungen abgeschieden. Die Flüssigkeit wird nachher mit Ammoniak bis zur stark alkalischen Reaction versetzt, von einem geringen, flockigen Niederschlag rasch abfiltrirt und sofort mit Aether ausgeschüttelt. Beim Abdestilliren des Aethers scheidet sich gewöhnlich das Protoveratrin schon im Destillationsgefäss krystallinisch aus und wird, durch Umkrystallisiren aus starkem Alkohol von kleinen Mengen Rubijervin und Jervin befreit, leicht in reiner Form erhalten.

Die mit Aether erschöpfte Flüssigkeit giebt durch Ausschütteln mit Chloroform Pseudojervin ab, welches in dieser Weise isolirt werden kann. Beim Arbeiten nach dem Metaphosphorsäureverfahren erhält man dagegen kein Protoveratridin, ein Beweis, dass dieses ein Umwandlungsproduct darstellt, welches nach dem Barythydratverfahren entsteht.

Jervin, $C_{26}H_{37}NO_3$.

(261) Diese in *Veratrum album* am reichlichsten vorkommende Base wird in guter Ausbeute nach beiden obigen Verfahren erhalten. Beim Arbeiten nach dem Metaphosphorsäureverfahren bleibt es zumeist in den mit Metaphosphorsäure erhaltenen Niederschlägen.

Das zur Trennung von Rubijervin dargestellte Sulfat (vgl. S. 451) liefert mit Soda die freie Base. Diese tritt, aus Alkohol mehrere Male umkrystallisirt, in atlasglänzenden, prismatischen Krystallen (Fig. 1) vom Schmelzpunkt 238 bis 242° auf, welche aus concentrirten Lösungen oft wetzsteinartig abgeschieden werden.

Fig. 1.

Jervin löst sich in Aethyl-, Methyl- und Amylalkohol, sowie in Chloroform und Aceton ziemlich leicht, ist aber in Aether sehr schwer löslich und in Benzol resp. Petroläther unlöslich. Es wird aus seinen Salzlösungen von Ammoniak in zarten Nädelchen niedergeschlagen.

In concentrirter Schwefelsäure löst sich Jervin anfangs gelblich; diese Farbe geht dann in Grün und schliesslich in schmutzig Grün über. Beim Kochen mit alkoholischem Kali und concentrirter Salzsäure wird es anscheinend nicht verändert.

Mit Schwefelsäure, Salpetersäure und Salzsäure bildet Jervin in Wasser schwer lösliche Salze, dagegen sind die Verbindungen mit Essigsäure und Phosphorsäure leicht löslich.

Jervin bewirkt eine Herabsetzung der Circulation und hat vor Veratrin den für die therapeutische Anwendung wichtigen Vortheil, dass es nicht örtlich irritirend wirkt und weder Erbrechen noch Durchfall hervorbringt. Wie Veratrin ist es stark giftig.

Das Hydrochlorid, $C_{26}H_{37}NO_3.HCl + 2\,H_2O$, fällt auf Zusatz von Salmiak zur essigsauren Lösung der Base aus. Beim Umkrystallisiren aus starkem Alkohol tritt es in vierseitigen, gedrungenen Prismen auf.

Das Nitrat, dem Hydrochlorid ähnlich dargestellt, hat die Zusammensetzung $C_{26}H_{37}NO_3.HNO_3$ und krystallisirt in schönen, sechsseitigen Prismen.

Das Goldsalz, $(C_{26}H_{37}NO_3.HCl)AuCl_3$, scheidet sich beim Ver-

setzen der kochend heissen Lösung des salzsauren Salzes mit Goldchlorid in schön ausgebildeten Prismen aus. Das Platinsalz, $(C_{26}H_{37}NO_3 . HCl)_2PtCl_4 + 1^1/_2 H_2O$, ist ein blassorangerother, amorpher Niederschlag.

Pseudojervin, $C_{29}H_{43}NO_7$.

(262) Diese von Wright und Luff [1]) entdeckte Base wurde von Salzberger [2]) nach der Metaphosphorsäuremethode (s. oben) isolirt. Der zunächst amorphe, nach Vertreibung des zum Ausschütteln benutzten Chloroforms zurückbleibende Rückstand giebt, mit starkem Alkohol behandelt, kugelrunde Krystallgebilde von Pseudojervin, welche aus Alkohol in dünnen, breiten, sechsseitigen Tafeln krystallisiren. Der Schmelzpunkt liegt bei 300 bis 307°. In Alkohol und Benzol ist die Base sehr schwer löslich, in Petroläther, Aether und Toluol fast unlöslich. Die alkoholische Lösung bläut rothes Lackmuspapier.

Concentrirte Schwefelsäure löst Pseudojervin mit grüner Farbe auf, die bald in schmutzig Grün übergeht. Aus ihren Salzlösungen wird die Base käsig gefällt.

Das Hydrochlorid, $C_{29}H_{43}NO_7 + 2 H_2O$, scheidet sich in undeutlich ausgebildeten Sphärokrystallen ab, die selbst in heissem Wasser schwer löslich sind. Goldchlorid fällt aus der Lösung des Salzes das Goldsalz, $(C_{29}H_{43}NO_7 . HCl)AuCl_3$, in gelben Flocken aus.

Das Sulfat ist in Wasser leicht löslich und bildet wohl ausgebildete, lange Prismen (Salzberger).

Rubijervin, $C_{26}H_{43}NO_2 + H_2O$.

(263) Auch dieses Alkaloid ist von Wright und Luff entdeckt worden. Es scheidet sich zusammen mit Jervin ab (S. 451) und bleibt, beim Digeriren der Rohbase mit verdünnter Schwefelsäure im Wasserbade, in der Mutterlauge. Es fällt hieraus mit Ammoniak gallertartig aus. Beim Umkrystallisiren aus heissem Alkohol scheidet sich die Base in gut ausgebildeten, langen, bei 240 bis 246° schmelzenden Prismen (Fig. 2) ab, welche dem Jervin ähneln, sich aber von demselben durch die Leichtlöslichkeit des Sulfats

Fig. 2.

[1]) Loc. cit. — [2]) Inaug.-Diss., S. 19.

und Nitrats unterscheiden. Dagegen ist die Base in Salzsäure schwieriger löslich.

Mit concentrirter Schwefelsäure befeuchtet, löst sich die krystallisirte Base mit gelber Farbe auf, die nach und nach in Orange und zuletzt in Dunkelroth übergeht. Beim Erwärmen mit concentrirter Salzsäure entsteht eine rothviolette Lösung, die beim weiteren Erhitzen missfarbig wird und sich trübt.

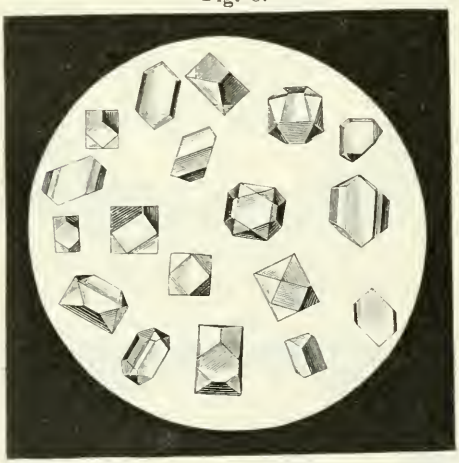
Das Goldsalz, $(C_{26}H_{43}NO_2 . HCl)AuCl_3$, ist ein unlöslicher, gelber Niederschlag.

Protoveratrin, $C_{32}H_{51}NO_{11}$.

(264) Wie in der Einleitung erwähnt, repräsentirt diese von Salzberger entdeckte Base das eigentlich wirksame, giftige Princip der weissen Nieswurz. Ihre Isolirung gelingt nur nach dem Metaphosphorsäureverfahren (S. 451).

Zum Umkrystallisiren des Protoveratrins muss starker Alkohol angewandt werden, da es aus verdünntem nur zum Theil wieder krystallinisch erhalten werden kann, zum grösseren Theil aber in gefärbte Syrupe übergeht, die nicht weiter krystallisiren. Aus verdünnteren Lösungen scheidet sich das Alkaloid in sehr dünnen, vierseitigen Täfelchen aus, aus concentrirteren erhält man es in wohl ausgebildeten, farblosen, glänzenden Krystallen, welche anscheinend dem monoklinen Systeme angehören (Fig. 3). Die Krystalle schmelzen bei 245 bis 250°, sind luftbeständig und im reinen Zustande fast ganz unlöslich in Wasser, in allen Lösungsmitteln schwer löslich; Benzol und Petroläther. Chloroform und kochender 96 proc. Alkohol löst verhältnissmässig reichliche Mengen.

Fig. 3.



Die alkoholische Lösung bläut rothes Lackmuspapier. Verdünnte Mineralsäuren lösen die Base ziemlich rasch. Die Lösungen sind geschmacklos, bringen aber eine Lähmung oder „Vertaubung" der Schleimhaut hervor. Selbst minimale Spuren bewirken, in die Nase gebracht, ungemein heftiges Niesen. Die Base ist ausserordentlich giftig; Dosen von 0,5 mg tödten, subcutan injicirt, ausgewachsene Kaninchen.

Concentrirte Schwefelsäure löst das Protoveratrin mit grünlicher Farbe auf, die später in Kornblumenblau und nach einigen Stunden in

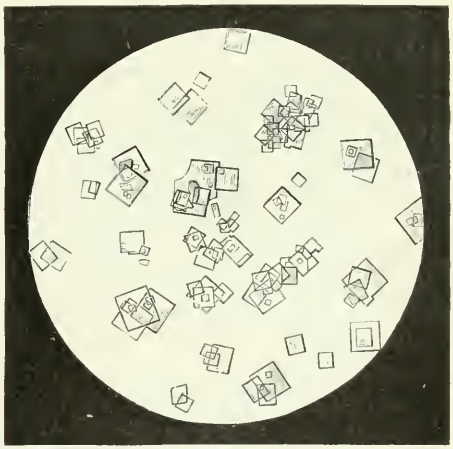
Violett übergeht. Mit Zucker vermischt und mit Schwefelsäure behandelt (Veratrinreaction von Weppen, S. 445) verhält es sich dem Veratrin ganz unähnlich; die erst erzeugte grünliche Farbe geht nach und nach in Olivgrün, Schmutziggrün und zuletzt in Dunkelbraun über. Concentrirte Salzsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure färbt sich mit Protoveratrin hell-, später dunkelkirschroth und entwickelt nach Isobuttersäure riechende Dämpfe. Ueberhaupt wird die Base auch in saurer, verdünnter Lösung rasch zersetzt, wobei der Geruch nach Isobuttersäure auftritt, welche also für sie charakteristisch ist. Auch sonst ist Protoveratrin leicht zersetzlich.

Das Goldsalz, $(C_{32}H_{51}NO_{11}.HCl)AuCl_3$, krystallisirt wasserfrei. Es ist ein leicht zersetzlicher, goldgelber Niederschlag (Salzberger).

Protoveratridin, $C_{26}H_{43}NO_8$.

(265) Nach Salzberger, welcher diese Base zuerst isolirte, kommt sie in dem Sabadillasamen nicht fertig gebildet vor, sondern tritt als Spaltungsproduct des Protoveratrins auf. Dies scheint daraus hervorzugehen, dass Protoveratridin nur bei dem Barytverfahren, nicht aber bei dem Metaphosphorsäureverfahren, welches letztere das Protoveratrin unzersetzt zurücklässt, aus der Drogue abgeschieden werden kann. Auch der bei Behandlung der Base mit concentrirter Schwefelsäure und Salzsäure auftretende Isobuttersäuregeruch deutet darauf hin.

Fig. 4.



Das Protoveratridin wird aus dem Rohjervin durch Behandlung mit Alkohol, worin es fast unlöslich ist, abgeschieden. Es lässt sich nur aus grossen Mengen Chloroform oder 95 proc. Alkohol umkrystallisiren. Auch in anderen organischen Solventien ist es sehr schwer löslich. Es scheidet sich aus den genannten Lösungsmitteln in farblosen, vierseitigen kleinen Platten aus (Fig. 4), welche bei 265° schmelzen. Seine Salzlösungen schmecken intensiv bitter, doch wirkt die Base nicht niesenerregend und ist ungiftig.

Bei Berührung mit concentrirter Schwefelsäure tritt anfangs eine violette, dann eine kirschrothe Färbung auf. Eine Lösung in concentrirter Salzsäure färbt sich beim Erwärmen hellroth, eine Lösung in concentrirter Schwefelsäure blutroth, später carmoisinroth.

Eine salzsaure Lösung des Protoveratridins giebt mit Platinchlorid keine Fällung, auf Zusatz von Alkohol scheidet sich aber das Platinsalz, $(C_{26}H_{45}NO_8 . HCl)_2 PtCl_4 + 6 H_2O$, in grossen, sechsseitigen Platten aus, die bei 100° wasserfrei werden. Beim vorsichtigen Einäschern des Salzes tritt ein deutlicher Skatolgeruch auf.

Base, $C_{26}H_{45}NO_{10}$ (?).

(266) Beim Verarbeiten der amorphen, nach dem Barytverfahren erhaltenen Basen gelang es Salzberger[1]) ausser Protoveratridin ein anderes Alkaloid zu erhalten, welches mit diesem in Krystallform und Schwefelsäurereaction übereinstimmte, jedoch einen anderen Schmelzpunkt (190 bis 205°) zeigte und in starkem Alkohol sehr leicht löslich war. Er giebt der Base unter Vorbehalt die obige Formel.

III. Die Alkaloide einiger anderer Veratrumarten.

(267) Die Rhizome des in Nordamerika officinellen *Veratrum viride* enthält nach Wright[2]) Jervin, Cevadin und Pseudojervin, neben Spuren von Veratrin und Veratralbin. Ausserdem beschreibt Robbins[3]) ein als Veratridin bezeichnetes, krystallisirtes Alkaloid aus derselben Pflanze, welches in seinem Verhalten gegen Schwefelsäure mit dem Protoveratrin (S. 454) übereinstimmt. Die niesenerregende Wirkung der Pflanze soll auf Gegenwart von Cevadin beruhen (Wright).

Veratrum Lobelianum enthält nach Tobien[4]) krystallisirtes Jervin und eine gelbe, amorphe Base, das Veratroidin, $C_{24}H_{37}NO_7$ (?). Beide kommen sowohl in den getrockneten und frischen Rhizomen, wie in den jungen Blättern vor.

In *Veratrum nigrum* soll nach Dragendorff[5]) Jervin enthalten sein.

---

[1]) Inaug.-Diss., S. 18. — [2]) Journ. Chem. Soc. 35, 421 (1879). — [3]) Pharm. Journ. and Trans. [3] 8 (1878). — [4]) Inaug.-Diss., Dorpat 1877. — [5]) Guareschi, Einl. in das Studium der Alkaloide, *1896*, S. 487.

5. Alkaloide der Familie Apocynaceae.

(268) Die Familie *Apocynaccae* hat sich als besonders alkaloidführend gezeigt[1]). Ausser den zuerst zu behandelnden Alstoniabasen, wozu die Alkaloide der Alstonia- und Ditarinde gehören, rechnet man hierher die Alkaloide der Quebracho- und der Pereirorinde, sowie einige andere Basen.

A. Basen der Alstoniarinde.

Die australische Alstoniarinde scheint zuerst von Palm[2]) untersucht worden zu sein, er isolirte daraus 1863 einen Bitterstoff, Alstonin. Einige Jahre später wurde die Drogue von O. Hesse, welchem die Abstammung der Rinde damals nicht bekannt war, einer näheren Untersuchung unterzogen. Er fand darin zwei Basen, Chlorogenin und Porphyrin, welche er näher beschrieb[3]). Von denselben war das Chlorogenin allem Anschein nach mit dem angeblich stickstofffreien obengenannten Alstonin identisch, weshalb Hesse bei erneuter Untersuchung[4]) der Rinde diesen Namen auf das Chlorogenin übertrug.

Zur Isolirung der Basen wird nach Hesse[5]) das alkoholische Extract der Rinde in Wasser gelöst und diese Lösung mit Natriumbicarbonat übersättigt, wobei eine braune, flockige Substanz ausfällt. Die klar filtrirte Lösung wird so oft mit Petroläther und dieser mit kleinen Mengen verdünnter Essigsäure behandelt, bis eine lohnende Extraction nicht mehr statthat. In dieser Art werden Porphyrin und andere in Petroläther lösliche Substanzen aus der Bicarbonatlösung entfernt, während Alstonin in der Unterlauge gelöst bleibt. Wird die Bicarbonatlösung mit Natronlauge übersättigt und mit Chloroform ausgeschüttelt, so resultirt eine schwarzbraune Alstoninlösung. Sie wird filtrirt und nach Zusatz von genügend Wasser und Essigsäure mit Chloroform ausgeschüttelt und das Chloroform abdestillirt. Die

[1]) Greshoff, Ber. deutsch. chem. Ges. **23**, II, 3537 (1890). — [2]) Vergl. Hesse, Ann. Chem. Pharm. **205**, 360 (1880). — [3]) Ibid. Suppl. **4**, 40 (1865). — [4]) Ibid. **205**, 360 (1880). — [5]) Loc. cit. S. 362, 366.

saure Lösung wird filtrirt, mit Thierkohle behandelt und mit Natronlauge Alstonin gefällt.

Die oben genannte Petroläther lösung enthält, wie erwähnt, Porphyrin und andere basische Substanzen, welche mittelst Essigsäure in wässerige Lösung übergeführt werden können. Diese nimmt eine prächtig blaue Fluorescenz an und wird von überschüssigem Ammoniak röthlich weiss gefällt. Der Niederschlag wird in Aether aufgenommen. Nachdem man mit Thierkohle der Lösung eine basische Substanz, das Porphyrosin, entzogen hat, wird die Lösung wieder mit Essigsäure behandelt und diese Lösung mit Ammoniak gefällt. Das in dem lufttrockenen Niederschlag vorhandene Porphyrin entzieht man mit wenig Ligroin und erhält die Base beim Verdunsten desselben. Den unlöslichen Theil des oben genannten Niederschlags löst man in kochendem Ligroin. Beim Erkalten scheiden sich anscheinend mehrere Substanzen krystallinisch aus. Durch Lösen der Krystalle in wenig kochendem Alkohol und Zusatz von verdünnter Schwefelsäure, bis Lackmuspapier deutlich roth gefärbt wird, erhält man beim Erkalten das Sulfat eines neuen Alkaloids, des Alstonidins, in Krystallen. Aus der heissen alkoholischen Lösung fällt Ammoniak Alstonidin krystallinisch aus.

(269) Alstonin, $C_{21}H_{20}N_2O_4 + 3^1/_2H_2O$ (?), ist eine braune, amorphe Masse, die allem Anschein nach nicht einheitlich ist. Das Hydrat schmilzt bei 100°, während die wasserfreie Substanz erst gegen 195° schmilzt. Alstonin ist eine starke Base. Das Sulfat, Hydrochlorid, Tartrat und Oxalat sind in Wasser leicht löslich, werden aber durch einen Ueberschuss der Säuren als braune Flocken gefällt.

Das Platinsalz, $(C_{21}H_{20}N_2O_4 . HCl)_2PtCl_4 + 4\,H_2O$, ist ein bräunlicher Niederschlag.

Porphyrin, $C_{21}H_{25}N_3O_2$ (?), stellt eine amorphe, weisse, bei 97° schmelzende Masse dar und zeigt in saurer Lösung blaue Fluorescenz. Von concentrirter Salpetersäure resp. Schwefelsäure wird es mit Purpurfarbe gelöst; von Chromsäure wird die schwefelsaure Lösung grünlichblau und nachher allmählich gelbgrün gefärbt. Die Rinde enthält nur etwa 0,6 Proc. reines Porphyrin.

Das Platinsalz hat die Zusammensetzung $(C_{21}H_{25}N_3O_2 . HCl)_2PtCl_4 + 4\,H_2O$.

Porphyrosin, welches einen fleischfarbenen Niederschlag darstellt, und Alstonidin, das aus heissem, verdünntem Alkohol in farblosen, bei 181° schmelzenden Nadeln krystallisirt, sind nicht analysirt worden.

B. Alkaloide der Ditarinde.

(270) Mit Dita bezeichnen die Eingeborenen auf den Philippinen die Rinde der dort wachsenden *Echites scholaris* l. *Alstonia scholaris*, eines

zur Familie der *Apocynaccae* gehörigen Baumes. Die Drogue wird als Heilmittel gegen mancherlei Krankheiten, insbesondere gegen Fieber, angewandt.

Die Ditarinde wurde schon 1678 von Rheede und später (1741) von Rumphius[1]) als Heilmittel erwähnt. In letzterer Zeit wurde daraus seitens Gruppe, Apotheker in Manila, eine Substanz, Ditaïn, in erheblicher Menge und von ähnlichen Eigenschaften wie Chinin isolirt (Hildwein[2]). Nach dem Letzteren ist Ditaïn ein dunkelgrünes, amorphes Pulver, welches keine einheitliche Substanz ist. Es gelang Gorup-Besanez[3]), daraus ein krystallisirtes Alkaloid abzuscheiden, die erhaltene Menge war aber zur Charakterisirung desselben zu gering.

Fast gleichzeitig beschäftigten sich Jobst und Hesse[4]) mit dem Gegenstande. Sie untersuchten nicht das Extract, sondern die Rinde selbst und isolirten daraus ein aus seinen Salzlösungen mittelst Ammoniak resp. Soda fällbares Alkaloid, das Ditamin, für welches Hesse später[5]) die Zusammensetzung $C_{16}H_{19}NO_2$ ermittelte. Ausserdem fanden sie eine andere Substanz auf, welche basische Eigenschaften hatte; zum Unterschiede von Ditamin wird es nicht von Ammoniak gefällt und lässt sich auch nicht auf Zusatz von Ammoniak mit Aether ausschütteln. In der erwähnten späteren Publication Hesse's wurde der letzteren Base, $C_{22}H_{28}N_2O_4$, der Name Echitamin ertheilt; ausserdem wurde eine dritte Base, das Echitenin, $C_{20}H_{27}NO_4$, aufgefunden.

Nach Hesse soll eine von E. Merck früher (1876) aus der Ditarinde isolirte krystallisirte Substanz, Dittamin resp. Ditaïn, welche nach Harnack[6]) das salzsaure Salz einer Pflanzenbase von der Zusammensetzung $C_{22}H_{30}N_2O_4$ ist, mit dem Echitaminchlorid identisch sein. Der kleine Unterschied im Wasserstoffgehalt ist allerdings in dieser Hinsicht belanglos und würde nicht bestimmt gegen die Identität sprechen; da aber Harnack[7]) behauptet, dass Ditaïn beim Kochen mit Salzsäure resp. bei Behandlung mit Emulsin Glycose abspaltet, und demnach den Glucoalkaloiden angehören soll, während dies nach Hesse[8]) nicht der Fall ist, so bleibt doch einige Unsicherheit betreffend die Identität der beiden Basen.

(271) Die Isolirung der Basen der Ditarinde geschieht nach Hesse[9]) in folgender Weise. Das alkoholische Extract der mit Petroläther entfetteten Rinde wird mit Soda übersättigt, mit Aether ausgeschüttelt und die ätherische Lösung mit Essigsäure behandelt. Die nach Behandlung der sauren Lösung mit Thierkohle entfärbte Flüssig-

[1]) Vergl. Ann. Chem. Pharm. **178**, 49 (1875). — [2]) Hildwein, Pharm. Centralhalle *1873*, Nr. 26. — [3]) Ann. Chem. Pharm. **176**, 326 (1875). — [4]) Ibid. **178**, 49 (1875). — [5]) Ibid. **203**, 147 (1880). — [6]) Ber. deutsch. chem. Ges. **11**, II, 2004 (1878). — [7]) Ibid. **13**, II, 1648 (1880). — [8]) Ibid. **13**, II, 1841 (1880). — [9]) Ann. Chem. Pharm. **203**, 147 (1880).

keit wird mit Soda oder Ammoniak übersättigt, wobei das Ditamin als amorphes Pulver herausfällt.

Die von Ditamin befreite Lösung wird mit Essigsäure oder Schwefelsäure neutralisirt und vorsichtig bis auf ein kleines Volumen, $^1/_{15}$ bis $^1/_{20}$ vom Gewichte der angewandten Rinde, eingeengt. Alsdann wird der noch warmen Lösung etwas Salzsäure hinzugefügt und Kochsalz eingetragen. Es fällt ein Harz aus, welches bald krystallinisch wird. Man fährt mit dem Eintragen fort, bis die gebildete Fällung beim Stehen ihre Form nicht mehr ändert. Die ausgeschiedene Masse reinigt man durch Auflösen in heissem Wasser, woraus das Hydrochlorid des Echitamins bei Zusatz von concentrirter Salzsäure als weisses krystallinisches Pulver herausfällt. Aus der concentrirten wässerigen Lösung des Salzes erhält man die freie Base durch Zusatz von Stangenkali und Ausschütteln mit Aether oder Chloroform. Der Rückstand dieser Lösungen liefert durch Auflösen in starkem Alkohol oder einem Gemisch gleicher Theile Aceton und Wasser und freiwilligem Verdunsten der Lösungen in einer kohlensäurefreien Atmosphäre das freie Echitamin in Form dicker, glasglänzender Prismen.

In der ersten Mutterlauge bei der Darstellung des Echitaminhydrochlorids bleibt das Echitenin und wird daraus entweder mit Quecksilberchlorid ausgefällt oder nach Uebersättigen mit Natronlauge vermittelst Chloroform abgeschieden (Hesse).

Ditamin, $C_{16}H_{19}NO_2$.

(272) Diese Base stellt ein amorphes Pulver dar, welches aus den Lösungen in verdünnten Säuren durch überschüssiges Ammoniak in weissen Flocken niedergeschlagen wird. Hierdurch, sowie durch den Umstand, dass die concentrirte, essigsaure Lösung auf Zusatz einiger Tropfen concentrirter Salzsäure vollkommen klar bleibt, lässt sich Ditamin von Echitamin unterscheiden. Der Schmelzpunkt des Ditamins liegt bei 75°. Von concentrirter Salpetersäure wird es mit gelber Farbe aufgelöst, welche beim Erwärmen vorübergehend dunkelgrün, später orangeroth wird. Zugleich werden rothe Dämpfe entwickelt. Ditamin bläut in alkoholischer Lösung rothes Lackmuspapier. Die Lösungen seiner Salze schmecken äusserst bitter. 10 kg Ditarinde enthalten gegen 4 g Ditamin.

Echitamin, $C_{22}H_{28}N_2O_4 + H_2O$.

(273) Die Geschichte dieser Base sowie seine Reindarstellung wurde schon oben mitgetheilt.

Die Krystalle des Echitamins, welche beim freiwilligen Verdunsten seiner Lösungen in Alkohol resp. wässerigem Aceton resultiren, enthalten lufttrocken 4 Mol., aber bei 80° in etwas luftverdünntem Raume getrocknet nur 1 Mol. Wasser. Bei 105° entweicht auch das letzte

Wassermolecul unter Bildung eines amorphen Firnisses, welcher beim Uebergiessen mit heissem Chloroform in ein Magma von weissen Flocken der Zusammensetzung $C_{22}H_{28}N_2O_4 + H_2O$ zergeht. Diese Umwandlung, sowie der Umstand, dass die amorphe Substanz fast gar nicht auf angefeuchtetes Lackmuspapier reagirt, während sie, mit 1 Mol. Wasser zusammengebracht, eine starke Bläuung desselben hervorruft, erklärte Hesse[1]) durch die Annahme, dass in letzterer Substanz eine Art Ammoniumbase vorliegt, welche unter Verlust von 1 Mol. Wasser in eine schwächere Base übergeht. Er nennt letztere deshalb Echitaminhydrat oder Echitammoniumhydroxyd und formulirt ihre Entstehung aus dem Chloride durch Kaliumhydroxyd in folgender Weise:

$$C_{22}H_{29}N_2O_4 . Cl + KOH = KCl + C_{22}H_{29}N_2O_4 . OH.$$

Indessen ist zu bemerken, dass nur wenige quaternäre Ammoniumchloride ohne tief greifende Veränderung durch Kali zerlegt werden, und dass keine Ammoniumbase in Aether resp. Chloroform ohne Veränderung auflöslich ist. Eine gewöhnliche Ammoniumbase liegt also schwerlich vor.

Das mit 1 Mol. Wasser krystallisirende Echitamin schmilzt bei 206° unter Zersetzung, löst sich ziemlich leicht in Wasser, noch leichter in Alkohol und ertheilt den Lösungen, welche Schwermetalle aus ihren Lösungen als Hydroxyde ausfällen, stark alkalische Reaction. Frisch gefällt, wird es ziemlich leicht von Aether und Chloroform gelöst, ist aber in Benzin und Petroläther fast unlöslich. Hat die Base jedoch Krystallform angenommen, löst sie sich auch schwer in Aether.

Die Base treibt Ammoniak aus seinen Salzen aus, und aus Kochsalz und Kaliumchlorid werden die alkalischen Hydroxyde freigemacht, indem sich Echitaminchlorid bildet. Für eine Lösung der krystallisirten Base, in 97 proc. Alkohol gelöst, ist $[\alpha]_D = -28{,}8$ bei $p = 2$ und $t = 15°$.

Echitamin löst sich in concentrirter Schwefelsäure purpurroth, ebenso in concentrirter Salpetersäure, aber diese Farbe verblasst bald und geht in ein intensives Grün über.

Die Base bildet mit Säuren, sogar mit Kohlensäure, gut krystallisirte Salze und tritt hierbei als einsäurige Base auf.

Das schon S. 460 erwähnte Chlorid hat die Zusammensetzung $C_{22}H_{28}N_2O_4 . HCl$; es ist in heissem Wasser leicht, in kaltem schwer löslich, unlöslich in Salzsäure und Kochsalzlösung. Mit Platinchlorid fällt das

Platinsalz, $(C_{22}H_{28}N_2O_4 . HCl)_2 PtCl_4 + 3 H_2O$, als gelber, flockiger Niederschlag aus, welcher in kaltem Wasser sehr schwer löslich ist.

Beim Abdampfen der wässerigen Lösungen des Echitamins an der Luft oder durch Schmelzen der wasserfreien Substanz auf etwa 120°

[1]) Ann. Chem. Pharm. 203, 153 (1880).

entsteht ein Körper, welchen Hesse [1]) Oxyechitamin nennt und dem er die Formel $C_{22}H_{28}N_2O_5$ beilegt. Es ist in heissem Wasser nur schwer löslich und löst sich, wie Echitamin, in Salpetersäure mit purpurrother Farbe auf.

Echitamin stellt ein lähmendes Gift dar, welches bei Fröschen gleichzeitig das Rückenmark und die motorischen Nervenendigungen paralysirt; bei Warmblütern wird dagegen nur die Herzvagusendigung, nicht aber das Rückenmark gelähmt. Der Blutdruck wird weit mehr als nach Curare vermindert.

Echitenin, $C_{20}H_{27}NO_4$.

(274) Echitenin, dessen Darstellung oben S. 460 angegeben wurde, ist amorph und giebt ein bräunliches, stark bitter schmeckendes Pulver, welches über 120° schmilzt. Es löst sich in concentrirter Schwefelsäure mit röthlichvioletter Farbe. Concentrirte Salpetersäure löst die Base mit Purpurfarbe, welche nach kurzer Zeit in Grün und endlich in Gelb übergeht. Die alkoholische Lösung des Echitenins zeigt alkalische Reaction. Aus der salzsauren Lösung wird es von Alkalien und Ammoniak flockig gefällt.

Echitenin bildet mit Säuren Salze, welche indess amorph sind.

Das Platinsalz, $(C_{20}H_{27}NO_4.HCl)_2PtCl_4$, ist ein flockiger Niederschlag. Auch das Quecksilberchloridsalz, $(C_{20}H_{27}NO_4.HCl)_2.HgCl_2 + 2H_2O$, ist amorph [2]).

C. Basen der Poelérinde (von *Alstonia spectabilis*).

Nach einer Untersuchung von Hesse [3]) enthält die genannte Rinde Ditamin (S. 460), Echitamin (S. 460), Echitenin (s. oben), sowie eine vierte Base, Alstonamin, dessen Zusammensetzung nicht festgestellt worden ist. Es ist eine krystallisirte Base.

D. Alkaloide der Quebrachorinde.

(275) Verschiedene der Familie *Apocynaceae* angehörigen, in der Aequatorialzone einheimischen Bäume der Gattung *Aspidosperma* sind alkaloidführend, und zwar hat sich die Rinde, wie bei den Chinaarten, als der Sitz der Alkaloide gezeigt. Die Aehnlichkeit mit den Chinaarten wird noch dadurch erhöht, dass die Rinde verschiedener dieser Arten Anwendung als Fiebermittel gefunden hat und dass die daraus

[1]) Ann. Chem. Pharm. 203, 162 (1880). — [2]) Ibid. S. 164. — [3]) Ibid. S. 170.

isolirten Basen der Zusammensetzung nach verschiedenen Chinaalkaloiden ähneln.

Am besten untersucht ist die aus Argentinien stammende sogenannte Quebrachoblancorinde (aus *Aspidosperma Quebracho*). Es gelang Fraude[1]) zunächst 1878 ein Alkaloid, Aspidospermin, $C_{22}H_{30}N_2O$, aus der Rinde zu isoliren. 1881 hat dann O. Hesse[2]) eine Untersuchung über die Drogue publicirt, worin er nicht weniger als sechs Basen aufweisen konnte, nämlich:

Aspidospermin	$C_{22}H_{30}N_2O$
Aspidospermatin . . .	$C_{22}H_{28}N_2O_2$
Aspidosamin	$C_{22}H_{28}N_2O_2$
Hypoquebrachin	$C_{21}H_{26}N_2O_2$
Quebrachin	$C_{21}H_{26}N_2O_2$
Quebrachamin	Zus. unbek.

Zur Abscheidung der Alkaloide wird die zerkleinerte Rinde mit Alkohol ausgekocht, der Alkohol verjagt und der Rückstand nach dem Uebersättigen mit Natronlauge mit Aether oder Chloroform extrahirt. Der beim Verdunsten dieser Lösungen verbleibende bräunliche Rückstand wird von erwärmter verdünnter Schwefelsäure gelöst, die Lösung filtrirt und die Basen vermittelst überschüssiger Natronlauge gefällt (Hesse). Die Isolirung der Alkaloide wird unter den einzelnen Basen angeführt. Die junge Rinde enthält 1,4, die ältere bisweilen nur 0,3 Proc. von Alkaloiden.

Anhangsweise werden der vorliegenden Gruppe noch die Alkaloide der weissen *Payta*rinde, welche auch aus einer *Aspidosperma* stammt, angeschlossen.

Aspidospermin, $C_{22}H_{30}N_2O$.

(276) Wie oben erwähnt, wurde diese Base von Fraude entdeckt, welcher auch ihre Zusammensetzung feststellte.

Zur Isolirung des Aspidospermins kann man nach Hesse[3]) zwei Verfahren einschlagen.

Entweder löst man das rohe Gemisch der Alkaloide (s. oben) in wenig Alkohol, worauf beim Erkalten ein Gemenge von Aspidospermin und Quebrachin krystallisirt. Dieses Gemenge wird in alkoholischer Lösung mit ein bis zwei Aequivalenten Salzsäure zusammengebracht. Beim Verdunsten krystallisirt dann das Hydrochlorid des Quebrachins aus, während das Aspidospermin gelöst bleibt. Letzteres wird mit Ammoniak gefällt und durch Umkrystallisiren aus kochendem Alkohol oder Ligroin gereinigt.

Oder man löst das Gemisch aller Alkaloide in verdünnter Essigsäure und vermischt die warme Lösung mit kleinen Mengen Ammo-

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. **11**, II, 2189 (1878); **12**, II, 1560 (1879). — [2]) Ann. Chem. Pharm. **211**, 249 (1882). — [3]) Ibid. S. 254.

niak, solange noch ein krystallinisch werdender Niederschlag entsteht; dabei muss die Lösung sauer bleiben. Das ausgefällte Aspidospermin wird sogleich abfiltrirt und, wie oben angegeben, durch Umkrystallisiren gereinigt.

Aspidospermin ist farblos und krystallisirt entweder in spiessigen Prismen oder zarten Nadeln, die bei 205 bis 206° schmelzen, wobei ein kleiner Theil der Base sublimirt. Es löst sich leicht in Benzin und Chloroform, ziemlich leicht in absolutem Alkohol (1 : 48 bei 14°, Fraude), weniger in Aether, Ligroin und Petroläther. In Wasser beträgt die Löslichkeit bei 14° 1 : 6000; die Lösung hat deutlich bitteren Geschmack. Die alkoholische Lösung reagirt nicht auf Lackmuspapier. Die Base ist linksdrehend. In 97 proc. alkoholischer Lösung ist $[\alpha]_D = -100{,}2$, bei $p = 2$ und $t = 15°$, in Chloroform ist die Constante $= -83{,}6$, bei derselben Concentration und Temperatur.

Platinchlorid wird von der Base, namentlich auf Zusatz von Salzsäure, unter Bildung einer blauen Lösung rasch zersetzt. Mit Ueberchlorsäure ensteht beim Erwärmen eine fuchsinrothe Lösung (Fraude). In concentrirter Schwefelsäure löst sich Aspidospermin farblos auf. Bringt man zu der Lösung einen Tropfen Kaliumbichromatlösung, so zeigt sich eine braune Zone, die langsam in Olivengrün übergeht. Wird Bleisuperoxyd zu der Lösung hinzugesetzt, so färbt sich die Säure zuerst braun, später kirschroth.

Diese Reactionen haben mit denen des Strychnins grosse Aehnlichkeit, die sich auch darin kundgiebt, dass Chlorwasser das Aspidospermin in eine weisse, flockige Masse überführt, welche sich nicht mehr in Salzsäure auflöst. Eine ähnliche Wirkung bringt Bromwasser hervor (Fraude).

Aspidospermin ist eine einsäurige schwache Base, welche nicht die Säuren neutralisirt und aus den betreffenden Salzen zum Theil durch Aether und Chloroform entzogen wird (Hesse). Die einfachen Salze krystallisiren nicht.

Das Platinsalz, $(C_{22}H_{30}N_2O \cdot HCl)_2PtCl_4$, ist von Fraude in der Weise krystallisirt erhalten worden, dass die Base in sehr geringen Mengen Salzsäure gelöst und concentrirte Platinlösung in nur geringem Ueberschuss zugegeben wurde. Es scheidet sich ein krystallinischer Niederschlag aus, welcher bei 120° getrocknet, die obige Zusammensetzung zeigte.

Aspidospermatin, $C_{22}H_{28}N_2O_2$.

(277) Diese Base bleibt nach Hesse[1]) vorzugsweise in der Mutterlauge gelöst, welche bei der Abscheidung von Aspidospermin nach der ersten Methode (S. 464) abfällt. Die in dieser Lösung vorhandenen

[1]) Ann. Chem. Pharm. 211, 259 (1882).

Basen werden an Essigsäure gebunden und daraus durch Natriumbicarbonat wieder abgeschieden. Die resultirende Lösung versetzt man nach und nach mit wenig Ammoniak, solange noch ein flockiger Niederschlag von Aspidosamin (s. unten) entsteht, filtrirt, vermischt mit Natron und schüttelt mit Aether aus. Die ätherische Lösung lässt beim Verdunsten einen Rückstand; diesem wird Aspidospermatin durch Kochen mit wenig Ligroin, welches das später zu erwähnende Hypoquebrachin ungelöst lässt, entzogen. Die beim Erkalten der Ligroinlösung abgeschiedenen, warzenförmig zusammengewachsenen Nadeln werden von Harzen, die zugleich ausfallen, mechanisch getrennt, mit wenig Alkohol abgespült und aus kochendem Ligroin umkrystallisirt.

Aspidospermatin bildet warzenförmige Krystallaggregate, die in Alkohol, Aether und Chloroform leicht löslich sind und bei 162° schmelzen. Es ist stark basisch; die Lösung schmeckt bitter. Für eine Lösung in 97 proc. Alkohol wurde bei $p = 2$ und $t = 15°$ $[\alpha]_D = -73{,}3$ gefunden.

Gegen Ueberchlorsäure verhält sich die Base dem Aspidospermin ähnlich, dagegen wird die Lösung in concentrirter Schwefelsäure nicht von Kaliumbichromat gefärbt.

In Säuren löst sich Aspidospermatin leicht unter Bildung neutral reagirender, amorpher Salze. Natron oder Ammoniak fällt die Base aus diesen Lösungen als flockige, bald krystallinisch werdende Fällung. Frisch gefällt, löst sich die Base in reinem Wasser ziemlich leicht.

Das Platinsalz, $(C_{22}H_{28}N_2O_2 . HCl)_2PtCl_4 + 4H_2O$, fällt beim Zusammenmischen der Componenten als blassgelber, voluminöser Niederschlag aus.

Aspidosamin, $C_{22}H_{28}N_2O_2$.

(278) Die Abscheidung dieses von Hesse[1]) aufgefundenen Alkaloids ist oben bei Aspidospermatin erwähnt. Die Rohbase wird durch wiederholte Fällungen der essigsauren Lösung mit Ammoniak von kleinen Mengen Hypoquebrachin und durch wiederholte Behandlung mit kleinen Mengen Ligroin von Spuren der übrigen Alkaloide gereinigt.

Aspidosamin wird durch Ammoniak aus der Lösung in Essigsäure als voluminöser Niederschlag gefällt, welcher gegen 100° schmilzt, mit der Zeit krystallinisch wird und sich an der Luft gelblich resp. röthlich färbt. Es ist in Wasser fast unlöslich, in Ligroin und Petroläther schwer, in Aether, Chloroform, Alkohol und Benzin leicht löslich.

Die Base reagirt in alkoholischer Lösung alkalisch, neutralisirt Salzsäure und Schwefelsäure und schmeckt bitter. Die wässerige Lösung des salzsauren Salzes wird von wenig Ferrichlorid braunroth gefärbt. Perchlorsäure giebt beim Kochen eine fuchsinrothe Lösung.

[1]) Ann. Chem. Pharm. 211, 261 (1882).

Concentrirte Schwefelsäure löst die Base mit bläulicher Farbe, welche auf Zusatz von Kaliumbichromat dunkelblau wird.

Aus der verdünnten salzsauren Lösung fällen Alkalien und Ammoniak flockige Niederschläge, wogegen sie auf Zusatz von Natriumbicarbonat nahezu klar bleibt.

Das Platinsalz, $(C_{22}H_{28}N_2O_2 . HCl)_2 PtCl_4 + 3H_2O$, ist ein blassgelber, flockiger Niederschlag.

Hypoquebrachin, $C_{21}H_{26}N_2O_2$.

(279) Wie bei Aspidospermatin (S. 464) angegeben, bleibt beim Auskochen des Aetherrückstandes, welches letztere Base enthält, ein Theil ungelöst; er enthält das rohe Hypoquebrachin (Hesse[1]). Die Base wird in Essigsäure aufgenommen, die Lösung nach Behandlung mit Thierkohle mit Natronlauge ausgefällt und mit Aether ausgeschüttelt. Nach Abdestilliren des Aethers bleibt sie als gelblicher Firniss zurück, welchem anfangs ein eigenthümlicher, an Chinolin erinnernder Geruch eigen ist, der beim Erwärmen allmählich verschwindet. Der Schmelzpunkt liegt bei 80°.

Hypoquebrachin ist in Alkohol, Aether, Chloroform leicht löslich, schmeckt bitter und bildet mit Säuren gelbgefärbte, amorphe, in Wasser leicht lösliche Salze. Es ist eine starke Pflanzenbase, vielleicht die stärkste der Alkaloide der Quebrachorinde. In concentrirter Schwefelsäure wird es anfangs fast farblos aufgelöst, bald nimmt jedoch die Lösung eine violette Färbung an, welche auf Zusatz von Molybdänsäure noch intensiver wird. Wässerige Ueberchlorsäure färbt die Base beim Kochen prächtig fuchsinroth. Die salzsaure Lösung derselben nimmt auf Zusatz von Ferrichlorid eine kirschrothe Färbung an.

Das Platinsalz, $(C_{21}H_{26}N_2O_2 . HCl)_2 PtCl_4 + 4H_2O$, ist ein blassgelber, amorpher Niederschlag.

Quebrachin, $C_{21}H_{26}N_2O_3$.

(280) Die Isolirung der Base von Aspidospermin wurde bei diesem (S. 463) angegeben. Zur Reinigung wird das Hydrochlorid oder Sulfat wiederholt aus kochendem Wasser umkrystallisirt. Die aus den Salzen mit Soda abgeschiedene Base wird durch Umkrystallisiren aus Alkohol völlig gereinigt (Hesse[2]).

Quebrachin krystallisirt in zarten, farblosen Nadeln, die sich mit der Zeit gelblich färben und bei 214 bis 216° unter partieller Zersetzung schmelzen. Es löst sich wenig in kaltem Alkohol, Aether und Ligroin, leicht in kochendem Alkohol und Chloroform, fast gar nicht in Wasser, Natronlauge und Ammoniak. Seine Lösung in Alkohol

[1]) Ann. Chem. Pharm. 211, 263 (1882). — [2]) Ibid. S. 265.

(97 Proc.) und Chloroform ist rechtsdrehend; bei $p = 2$, $t = 15^0$ wurde $[\alpha]_D$ zu + 62,5 resp. + 18,6 gefunden.

In concentrirter Schwefelsäure löst sich Quebrachin anfangs nahezu farblos, später mit bläulicher Farbe auf; ein Zusatz von Bleisuperoxyd oder Kaliumbichromat ruft eine prächtig blaue Färbung hervor, die jedoch bei Anwendung des letzteren Reagens bald in Rothbraun übergeht. Ueberchlorsäure färbt sich damit beim Kochen gelb, Ferrichlorid erzeugt keine Färbung.

Die alkoholische Lösung des Quebrachins reagirt stark alkalisch und schmeckt intensiv bitter.

Vor den Salzen der übrigen Quebrachoalkaloide zeichnen sich die des Quebrachins durch ihre Krystallisationsfähigkeit aus.

Das Sulfat hat die Zusammensetzung $(C_{21}H_{26}N_2O_3)_2H_2SO_4 + 8H_2O$ und ist in kaltem Wasser wenig löslich.

Das Hydrochlorid, $C_{21}H_{26}N_2O_3.HCl$, ist ebenfalls in kaltem Wasser schwer löslich und krystallisirt in platten Nadeln oder sechsseitigen Tafeln. Ueberschüssige Salzsäure oder Chlornatrium beschleunigen seine Abscheidung aus den Lösungen. Mit Natriumplatinchlorid entsteht das

Platinsalz, $(C_{21}H_{26}N_2O_3.HCl)_2PtCl_4 + 5H_2O$, als gelber, amorpher, bald dicht werdender Niederschlag (Hesse).

Quebrachamin,

(281) dessen Zusammensetzung nicht festgestellt worden ist, kommt nicht in allen Sorten der Quebrachorinde vor. Es bleibt bei der Krystallisation des Rohaspidospermins aus Alkohol in der Mutterlauge gelöst. Beim Verdunsten derselben bleibt zuletzt ein nahezu amorpher Rückstand, welcher, aus der Lösung in wenig heissem Alkohol mit heissem Wasser ausgespritzt, Krystalle von Quebrachamin abscheidet (Hesse [1]). Es schmilzt in reinem Zustande bei 142° und ist in Wasser schwer, in den übrigen Solventien leicht löslich. Die alkoholische Lösung reagirt alkalisch und schmeckt intensiv bitter. Concentrirte Schwefelsäure nimmt es mit bläulicher, allmählich nachdunkelnder Farbe auf. Mit Ueberchlorsäure giebt es beim Kochen eine gelb-, später gelblichroth gefärbte Lösung.

Physiologische Wirkung der Quebrachoalkaloide.

(282) Wie Penzoldt [2]) gefunden hat, bewirken sämmtliche sechs oben genannte Alkaloide in Dosen von 0,01 bis 0,02 g beim Frosch Lähmung der motorischen Apparate und zunächst der Athmungsmuskulatur. Die motorische Lähmung beruht bei Aspidospermin, Aspidospermatin,

[1]) Ann. Chem. Pharm. 211, 269 (1882). — [2]) Ibid. S. 271.

Quebrachamin und Hypoquebrachin auf centraler Ursache. Bei der von Quebrachin und Aspidosamin bewirkten Lähmung scheint es, als ob eine curareähnliche Wirkung mitspielen würde.

Die bezüglich des Einflusses auf das Herz (beim Frosch) untersuchten Basen, Quebrachin, Aspidosamin, Aspidospermatin und Aspidospermin, rufen eine stetig zunehmende, beträchtliche Verlangsamung der Schlagfolge und schliesslich Herzstillstand herbei.

E. Die Alkaloide der weissen Paytarinde.

(283) Diese Rinde, welche ebenfalls von einer Aspidospermaart herrühren soll, enthält nach Hesse [1]) zwei Alkaloide:

Paytin, $C_{21}H_{24}N_2O + H_2O$, und
Paytamin, $C_{21}H_{24}N_2O$,

von denen Paytamin das Umwandlungsproduct des Paytins ist.

Zur Darstellung derselben wird die Rinde mit Alkohol extrahirt, das Extract mit Soda angerührt und mit Aether ausgezogen. Verdünnte Schwefelsäure entzieht der Aetherlösung die basischen Bestandtheile. Die mit Thierkohle entfärbte saure Lösung wird mit Ammoniak fast neutralisirt und mit Jodkaliumsolution versetzt, bis kein Niederschlag mehr entsteht. Der zuerst amorphe, später dicht und krystallinisch werdende Niederschlag wird nach 24 Stunden mit Wasser und Soda verrührt und mit Aether ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschene Aetherlösung scheidet beim freiwilligen Verdunsten das Paytin in farblosen Krystallen ab.

Paytin, $C_{21}H_{24}N_2O + H_2O$, scheidet sich auch krystallinisch ab, wenn seine sauren Lösungen mit Ammoniak ausgefällt werden, und wird aus Alkohol in schönen Krystallen erhalten. Es enthält immer 1 Mol. H_2O, welches beim Erwärmen entweicht. Der Schmelzpunkt liegt bei 156°.

Die Base löst sich leicht in den organischen Solventien, wenig in Wasser. Die alkoholische Lösung reagirt auf Lackmus alkalisch. Der Geschmack ist sehr bitter. Innerlich genommen scheint Paytin keine üblen Folgen hervorzurufen. Es ist linksdrehend.

Paytin lässt sich durch eine Menge Farbreactionen leicht nachweisen. Platinchlorid giebt, dem Hydrochlorid zugesetzt, einen dunkelgelben, sehr veränderlichen Niederschlag, der sich beim Erwärmen mit Salzsäure mit braunrother Farbe löst, die bald in Blau übergeht; gleichzeitig entsteht ein indigoblauer Niederschlag. Goldchlorid giebt eine purpurrothe Färbung resp. Niederschlag. Chlorkalklösung erzeugt, der

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. **10**, II, 2161 (1877); Ann. Chem. Pharm. **154**, 287 (1870); **166**, 272 (1873); **211**, 280 (1882).

sauren Lösung vorsichtig zugesetzt, eine dunkelrothe bis blaue Färbung, welche fast augenblicklich verschwindet; die Lösung wird blassgelb und scheidet einen amorphen, weissen Niederschlag aus. Concentrirte Salpetersäure löst Paytin fast farblos, die Lösung wird bald granatroth und endlich gelb. Beim Kochen mit Ueberchlorsäure entsteht eine fuchsinrothe Lösung.

Durch Erhitzen mit Natronkalk bildet sich ein stickstofffreier Körper, Paiton, von unbekannter Zusammensetzung, welcher krystallisirt und sublimirbar ist.

Das salzsaure Salz, $C_{21}H_{24}N_2O.HCl$, fällt beim Versetzen der essigsauren Lösung der Base mit Kochsalz aus und bildet, aus wenig heissem Wasser umkrystallisirt, farblose Prismen. Auch andere krystallisirte Salze sind erhalten worden.

Paytamin, $C_{21}H_{24}N_2O$, scheint in der Paytarinde in kleiner Menge vorhanden zu sein und lässt sich nach Hesse[1]) durch moleculare Umlagerung des Paytins darstellen. Es ist amorph und bildet amorphe Salze; zum Unterschied von dem Isomeren wird es von Kaliumjodidlösung nicht gefällt, erzeugt aber beim Kochen mit Ueberchlorsäure eine rothe Lösung, wie Paytin. Mit Natronkalk entsteht kein Payton.

F. Die Alkaloide der Pereirorinde.

(284) Die in Brasilien unter dem Namen „Pereirin“ als Fiebermittel angewandte, gelbbraune, amorphe Substanz wird aus der Rinde eines Baumes *Geissospermum Vellosii* gewonnen, welcher der Familie *Apocynaceae* angehört. Dieses Pereirin wurde nach der von zwei Chemikern, Blanc und Correa dos Santos, aufgefundenen Methode bereitet und von den brasilianischen Aerzten für das wirksame Princip der Rinde gehalten. Die Base Pereirin wurde von Goos[2]) isolirt und als amorph, sowie in Aether und Weingeist leicht löslich beschrieben. Nach einer späteren Angabe von Peretti[3]) scheiden sich daraus beim Verdunsten der weingeistigen oder ätherischen Lösung Körner, wohl Krystallaggregate, ab.

O. Hesse[4]) nahm im Jahre 1880 die Untersuchung der Pereirorinde auf und isolirte daraus zwei Alkaloide, Geissospermin, $C_{19}H_{24}N_2O_2 + H_2O$, und Pereirin, $C_{19}H_{24}N_2O$; ausserdem wurde das Vorkommen einer dritten Base wahrscheinlich gemacht. Später entdeckten Freund und Favet[5]) ein weiteres Alkaloid, das Vellosin, $C_{23}H_{28}N_2O_4$, in einer Handelssorte der Pereirorinde.

---

[1]) Ann. Chem. Pharm. **154**, 293 (1870); **211**, 280 (1882). — [2]) Repert. f. Pharm. **76**, 32 (1838). — [3]) Journ. chim. méd. **26**, 162. — [4]) Ann. Chem. Pharm. **202**, 141 (1880). — [5]) Ibid. **282**, 247 (1894); Favet, Inaug.-Dissert., Berlin 1894.

Geissospermin, $C_{19}H_{24}N_2O_2 + H_2O$.

(285) Zur Isolirung des Geissospermins und Pereirins wird die zerkleinerte Rinde mit kochendem Weingeist extrahirt und das dunkelbraune Extract nach Uebersättigen mit Soda mit viel Aether ausgeschüttelt. Die Alkaloide werden der ätherischen Lösung mit essigsäurehaltigem Wasser entzogen, die dunkelbraun gefärbte saure Lösung mit Ammoniak und wenig reinem Aether geschüttelt, wobei sich Geissospermin krystallinisch und nahezu rein abscheidet. Die ätherische Lösung enthält Pereirin und ein weiteres Alkaloid (wahrscheinlich Vellosin), welches letztere sich beim Verdunsten des Aethers in Körnern abscheidet. Pereirin gewinnt man aus der zähen Mutterlauge, welche durch Absaugen von den körnig-krystallinischen Partien getrennt worden ist.

Zur Reinigung wird Geissospermin entweder aus kochendem Alkohol umkrystallisirt oder in heisser alkoholischer Lösung mit Schwefelsäure neutralisirt. Das abgeschiedene neutrale Sulfat wird dann in verdünntem Weingeist gelöst und die Base mit Ammoniak ausgefällt.

Geissospermin krystallisirt in kleinen, weissen Prismen, welche an beiden Enden von Domen begrenzt sind. Es enthält Krystallwasser, welches bei 100° entweicht, und ist in Wasser und Aether nahezu unlöslich, in kaltem Alkohol wenig, in heissem leicht löslich. Die alkoholische Lösung zeigt alkalische Reaction. Beim Erhitzen färbt sich die Base allmählich dunkel und schmilzt gegen 160°. Sie ist optisch activ; ihr Hydrat zeigt bei $p = 1{,}5$ (in 97 proc. Alkohol) und $t = 15^0$ $[\alpha]_D = -93{,}37$.

In reiner concentrirter Schwefelsäure löst sich Geissospermin zunächst farblos, nach wenigen Secunden tritt eine blaue, später wieder blass werdende Färbung auf. Concentrirte Salpetersäure giebt bei gewöhnlicher Temperatur eine purpurrothe, beständige Färbung, die beim Erhitzen verschwindet.

Beim Erhitzen mit wenig Natronkalk entsteht aus Geissospermin eine in blassgelben, zarten Blättchen sublimirende Substanz.

Mit Säuren bildet Geissospermin neutrale, zum Theil wohl charakterisirte Salze.

Das Sulfat, $(C_{19}H_{24}N_2O_2)_2H_2SO_4$, krystallisirt aus heissem Alkohol in sternförmig gruppirten, weissen Nadeln.

Das Hydrochlorid ist amorph. Es verbindet sich mit Platinchlorid zu einem Platinsalz, $(C_{19}H_{24}N_2O_2 . HCl)_2PtCl_4$, welches einen flockigen, blassgelben Niederschlag darstellt, welcher wasserhaltig ist. Aus verdünnter Lösung abgeschieden, bildet es concentrisch gruppirte Nadeln.

Geissospermin tödtet in Dosen zu 2 mg Frösche und zu 10 mg Meerschweinchen, lähmt zu 0,14 g kleine Hunde, wirkt local nicht irri-

tirend und setzt die Puls- und Athemzahl, sowie den arteriellen Blutdruck herab. Es ist ohne Einfluss auf die sensibeln und motorischen Nerven, sowie auf die Contractilität der Muskeln [1]).

Pereirin, $C_{19}H_{24}N_2O$ (?).

(286) Die Base wird aus dem amorphen, von der Darstellung des Geissospermins (S. 470) abfallenden Rückstand durch Auflösen in verdünnter Essigsäure, Entfärben der Lösung mit Thierkohle und Ausfällen mit Ammoniak als grauweisses, amorphes Pulver erhalten. Pereirin ist in Wasser nahezu unlöslich, leicht löslich in Alkohol, Aether und Chloroform. Es sintert bei 118° zusammen und schmilzt gegen 124° zu einer rothen Masse. Von concentrirter Schwefelsäure wird es mit violettrother, von concentrirter Salpetersäure mit purpurrother Farbe aufgenommen. Die Salze sind amorph (Hesse [2]).

Vellosin, $C_{23}H_{28}N_2O_4$.

(287) Wie schon eingangs erwähnt, isolirten Freund und Favet [3]) aus einem Handelspräparat, welches von einer dickeren Stammrinde des *Geissospermum Vellosii* erhalten worden war, dieses Alkaloid, welches wohl den von Hesse [4]) beobachteten körnigen Ausscheidungen aus der Mutterlauge des Geissospermins entspricht.

Vellosin bildet derbe, von vielen Flächen begrenzte, körnige Krystalle, welche bei 189° schmelzen; aus heissem Alkohol werden vierseitige Prismen des rhombisch-hemiëdrischen Systems erhalten. In Wasser nahezu unlöslich, löst es sich in der Wärme in Alkohol, Benzol und Ligroin, bei gewöhnlicher Temperatur auch in Chloroform und Aether. Es ist rechtsdrehend; bei 23° Temperatur und der Concentration 2,7026 : 25 zeigt die Lösung in Chloroform den Drehungswinkel $\alpha_D = + 22{,}8°$.

Vellosin ist eine einsäurige Base und enthält zwei Methoxylgruppen. Hierin, zum Theil auch in dem physiologischen Verhalten, erinnert es an das um zwei Wasserstoffatome ärmere Brucin. Das Jodmethylat, $C_{23}H_{28}N_2O_4 . CH_3J$, krystallisirt aus heissem Wasser, worin es schwer löslich ist, und schmilzt bei 264°.

Von verdünnten Halogenwasserstoffsäuren wird Vellosin in der Wärme in Apovellosin (s. unten) übergeführt, nach der Formel:

$$2\,C_{23}H_{28}N_2O_4 = H_2O + C_{46}H_{54}N_4O_7.$$

Hierbei bleiben die ursprünglichen Methoxyle intact, denn Apovellosin enthält deren noch vier. Eigenthümlich ist, dass verdünnte Schwefelsäure dieselbe Verwandlung nicht hervorruft.

---

[1]) Husemann-Hilger, Die Pflanzenstoffe, II, S. 1344 (1884). — [2]) Ann. Chem. Pharm. **202**, 147 (1880). — [3]) Ibid. **282**, 247 (1894); Favet, Inaug.-Dissert., Berlin 1894. — [4]) Ann. Chem. Pharm. **282**, 266 (1894).

Durch andauerndes Kochen mit starker Kalilauge entsteht eine Base, welche bei 135 bis 145° schmilzt.

In physiologischer Hinsicht gleicht Vellosin, wie schon erwähnt, sehr dem Brucin. Die Base ist sehr giftig; 5 mg des Hydrochlorids erzeugen beim Frosch, 0,075 g pro Kilogramm Kaninchen schwere Vergiftungssymptome (Schultze [1]).

Die Salze des Vellosins mit Halogenwasserstoffsäuren müssen wegen der Bildung von Apovellosin kalt bereitet werden, durch Zufügen der Säure zu dem in Wasser suspendirten Alkaloide, Abfiltriren des Salzes und Umkrystallisiren desselben aus Wasser. Das Hydrochlorid, $C_{23}H_{28}N_2O_4 . HCl + H_2O$, sintert, bei 120° getrocknet, bei 178 bis 180° und zersetzt sich allmählich, zuletzt unter Aufschäumen, bei 245 bis 248°. Das Hydrobromid und Hydrojodid krystallisiren auch mit 1 Mol. Wasser und schmelzen bei 194 bis 195° resp. bei 217 bis 218°.

(288) Apovellosin, $C_{46}H_{54}N_4O_7$, dessen Bildung oben erwähnt wurde, stellt eine weisse, lockere Masse dar, welche zwischen 60 und 70° schmilzt und in Alkohol, sowie anderen organischen Solventien leicht löslich, in Wasser so gut wie unlöslich ist; beim Erhitzen damit zerfliesst es zu einer öligen Masse, welche beim Erkalten zu einer harten Kruste erstarrt.

Im Gegensatz zu Vellosin giebt dieses anhydridartig gebaute Derivat desselben einige charakteristische Farbenreactionen. Mit salpetersäurehaltiger Schwefelsäure entsteht eine Lösung, welche beim Anhauchen eine prächtig violette Färbung annimmt. Die salzsaure Lösung wird mit Ferrichlorid intensiv carmoisinroth gefärbt.

Das Jodmethylat, $C_{46}H_{54}N_4O_7 . 2CH_3J$, bildet aus Wasser Täfelchen, die bei 265° schmelzen.

Das Hydrobromid, $C_{46}H_{54}N_4O_7 . 2HBr$, verwittert an der Luft und schmilzt bei 210° unter Aufschäumen.

Kocht man Vellosin längere Zeit mit concentrirter Bromwasserstoffsäure, so entsteht Apovellosin. Zugleich werden aus letzterem die vier an Sauerstoff gebundenen Methylgruppen abgespalten, unter Bildung von Apovellosol:

$$\underset{\text{Vellosin}}{2\,C_{21}H_{22}(OCH_3)_2N_2O_2} \xrightarrow{-H_2O} \underset{\text{Apovellosin}}{C_{42}H_{42}(OCH_3)_4N_4O_3} \longrightarrow \underset{\text{Apovellosol}}{C_{42}H_{42}(OH)_4N_4O_3}.$$

Es gelang nicht, das freie Phenol abzuscheiden, sondern der gebildete Körper wurde von Freund und Favet durch seine gut krystallisirenden Salze charakterisirt.

Führt man das Erhitzen mit der Bromwasserstoffsäure fort, bis eine Probe von Alkalien oder Soda nicht mehr gefällt wird, so krystalli-

[1]) Ann. Chem. Pharm. 282, 266 (1894).

sirt beim Erkalten das Hydrobromid des Apovellosols, $C_{42}H_{46}N_4O_7 . 4HBr + 5H_2O$, in derben, bei 245° schmelzenden Krystallen aus. Mit Salzsäure und Ferrichlorid entsteht eine carmoisinrothe Färbung, welche auf Zusatz von Soda erst violett wird und dann verschwindet.

Das Hydrojodid, $C_{42}H_{46}N_4O_7 . 4HJ + 5H_2O$, schmilzt bei 265°.

Beim Erhitzen von Apovellosin mit starker Kalilauge erstarrt die Masse plötzlich zu einer neuen Verbindung, Apovellosidin, $C_{42}H_{54}N_4O_6$, welche aus wenig absolutem Alkohol in weissen, bei 154° schmelzenden Nadeln krystallisirt. Sie enthält noch vier Methoxyle und ist eine starke Base. Das Jodmethylat schmilzt bei 262°.

G. Basen der Yohimbeherinde.

(289) Diese aus Kamerun stammende Drogue, welche von einer *Apocynacee* der Gattung *Tabernaemontana* stammt und bei den Eingeborenen als Aphrodisiacum in hohem Ansehen steht, enthält nach Spiegel[1]) zwei Basen, Yohimbin von der Zusammensetzung $C_{23}H_{32}N_2O_4$ (?) und Yohimbenin, $C_{35}H_{45}N_3O_6$, welche von ihm darin im Jahre 1896 aufgefunden wurden. Auch Thoms[2]) hat sich mit der Untersuchung dieser Basen beschäftigt.

Nach Thoms wird die Rinde mit salzsäurehaltigem, starkem Alkohol extrahirt, das von Alkohol befreite Extract in Wasser aufgenommen, die filtrirte Lösung mit Soda übersättigt und mit Aether ausgeschüttelt. Nach Verdunsten des Aethers wird der Rückstand, ein braunes, weiches Harz, in verdünnter Schwefelsäure gelöst, filtrirt und wiederholt zuerst mit Chloroform, dann mit Aether ausgeschüttelt. Soda fällt aus den so gereinigten wässerigen Lösungen einen weissen, an der Luft braun werdenden Körper, aus welchem Chloroform die Basen aufnimmt. Letztere werden aus dieser Lösung an verdünnte Schwefelsäure abgegeben, die saure Lösung wieder mit Soda gefällt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Beim Verdunsten des Lösungsmittels bleibt ein syrupförmiger Rückstand zurück, welcher, mit Petroläther verrieben, ein gelbes, mikrokrystallinisches Pulver zurücklässt. Dieses stellt ein Gemisch von Alkaloiden dar, welches durch wiederholte Behandlung mit heissem Benzol in zwei Fractionen getheilt wird. Die eine ist schwer löslich und stellt das Yohimbin dar. Es wird aus heissem Benzol krystallisirt erhalten.

Yohimbin, der wirksame und stark giftige Bestandtheil der Drogue, krystallisirt aus verdünntem Alkohol in schön ausgebildeten, matt glänzenden Nadeln, die bei 231° schmelzen, in Wasser fast unlöslich, schwerer in Benzol, in den übrigen organischen Lösungsmitteln leicht löslich ist. Es wird von concentrirter Schwefelsäure farblos gelöst;

[1]) Chem. Zeitg. **20**, 970 (1896); **21**, 833 (1897); **23**, 59 (1899). — [2]) Chem. Centralbl. *1897*, II, 978.

wird in diese Lösung ein Kryställchen von Kaliumbichromat eingetragen, so bildet sich ein Streifen mit blauviolettem Rande, der allmählich schmutziggrün wird. Die Lösung in concentrirter Salpetersäure ist im ersten Augenblicke farblos, wird aber bald intensiv gelb. Yohimbin ist eine tertiäre, optisch active Base; das Jodmethylat ist leicht löslich.

Das Hydrochlorid, mit alkoholischer Salzsäure aus der Base bereitet, schmilzt bei 287° und hat die Zusammensetzung $C_{23}H_{32}N_3O_4 . HCl$ (Spiegel).

Yohimbin geht beim längeren Erhitzen auf 120 bis 130° unter Abspaltung von Wasser in das Yohimbinanhydrid über:

$$C_{23}H_{32}N_2O_4 = H_2O + C_{23}H_{30}N_2O_3.$$

Yohimbin enthält eine Methoxylgruppe und, da es mit Acetylchlorid auf dem Wasserbade eine Monoacetylverbindung (Schmelzp. 133°) bildet, so enthält es ausserdem ein Hydroxyl. Mit Kaliumpermanganat entsteht neben einander Yohimbinsäure, $C_{20}H_{24}N_2O_6$, und Noryohimbinsäure, $C_{19}H_{20}N_2O_7$, und ausserdem eine dritte, bei 85° schmelzende Säure.

(290) Yohimbenin, $C_{35}H_{45}N_3O_6$, welches physiologisch unwirksam ist, wird von Yohimbin und anderen Basen durch Lösen in Essigäther und Verdunsten der Lösung bis zur Syrupsconsistenz getrennt. Hierbei scheidet sich Yohimbenin schliesslich krystallinisch ab. Nach weiterer Reinigung [1]) erhält man es als nahezu farblose Masse vom Schmelzp. 135°. Es ist in Chloroform und Alkohol mit schwach grüner Fluorescenz leicht löslich. Concentrirte Schwefelsäure nimmt es mit schwacher Gelbfärbung auf.

II. Einzelne Apocyneenalkaloide.

Conessin oder Wrightin, $C_{24}H_{40}N_2$.

(291) Dieses zu den wenigen sauerstofffreien Pflanzenbasen gehörige Alkaloid wurde 1864 von Stenhouse [2]) aus dem Samen der ostindischen *Apocynacee Wrightia antidysentcrica* aufgefunden. Zur Isolirung derselben wurde das alkoholische Extract mit verdünnter Salzsäure digerirt und mit Ammoniak oder Soda gefällt. Mit Natronkalk erhitzt, entwickelt es ammoniakalische Dämpfe und ein basisches, zu einer harzigen Masse erstarrendes Oel, welches das Alkaloid darstellt und Wrightin genannt wurde. Schon etwas früher (1858) hatte Haines [3]) aus der Rinde desselben Baumes eine Base dargestellt, welche er Conessin nannte.

[1]) Spiegel, Chem.-Zeitg. **23**, 60 (1899). — [2]) Jahresber. *1864*, S. 456. — [3]) Ibid. *1865*, S. 460.

Im Jahre 1886 waren wieder zwei verschiedene Chemiker gleichzeitig mit der Untersuchung der Base beschäftigt. Warnecke[1]) bearbeitete die Samen von *Wrightia antidysenterica* und erhielt das Wrightin in Form zarter Nadeln vom Schmelzp. 122°, die sich sauerstofffrei zeigten; für die Base wurde die Formel $C_{11}H_{18}N$ ermittelt. Dagegen fanden Polstorff und Schirmer[2]) dieselbe Base in der gegen Dysenterie angewandten Rinde eines im tropischen Afrika wachsenden Baumes, *Holarrhena africana*. Sie stellten für sie die Formel $C_{12}H_{20}N$ fest. Polstorff konnte das Alkaloid auch in den Samen der ostindischen *Holarrhena antidysenterica* auffinden[3]). In einer späteren Arbeit[4]) stellte Warnecke für Wrightin die verdoppelte Formel $C_{24}H_{40}N_2$ auf.

Das Alkaloid wird der Rinde durch wiederholte Extraction mit salzsäurehaltigem Wasser entzogen, aus den eingedickten Auszügen zunächst durch vorsichtigen Ammoniakzusatz Farbstoffe, Calcium- und Aluminiumverbindungen gefällt und dann das Alkaloid durch einen starken Ueberschuss von Ammoniak in käsigen Flocken abgeschieden. Es wird in essigsaurer Lösung mit Thierkohle behandelt, durch Ammoniak wieder abgeschieden und die heisse, concentrirte alkoholische Lösung mit Wasser ausgespritzt. Die Base wird durch Wiederholung der letzten Operation bis zum constanten Schmelzpunkt weiter gereinigt.

(292) Wrightin krystallisirt hierbei in zarten, seideglänzenden Nadeln, welche bei 122° schmelzen, alkalisch reagiren, scharf und kratzend schmecken. Die Löslichkeit in Wasser ist gering, dagegen wird es von den organischen Solventien leicht aufgenommen. Es sublimirt theilweise unzersetzt. Die Lösung in concentrirter Schwefelsäure wird allmählich gelbgrün und zuletzt hellviolett gefärbt (Warnecke).

Conessin wirkt auf das Gehirn nach Art des Morphins, jedoch in geringeren Dosen. Es tödtet bei Warmblütern unter Erstickungskrämpfen durch Lähmung des respiratorischen Centrums. Ferner setzt Conessin auch die Reflexaction des Rückenmarks herab. Es scheint Erbrechen und Contraction der Harnblase zu bewirken[5]).

Das Hydrochlorid, $C_{24}H_{40}N_2 . 2HCl + 2H_2O$, bildet sich auf Zusatz von Salzsäure zur ätheralkoholischen Lösung der Base und krystallisirt in kleinen Nadeln.

Das Nitrat, $C_{24}H_{40}N_2 . 2HNO_3$, bildet ebenfalls kleine Nadeln, das Sulfat zerfliesst an der Luft.

Das Platinsalz, $(C_{24}H_{40}N_2 . 2HCl)PtCl_4 + {}^1/_2 H_2O$, krystallisirt aus alkoholhaltiger Salzsäure in gelbrothen Nadeln, das Goldsalz,

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. **19**, I, 60 (1886). — [2]) Ibid. S. 78 (1886). — [3]) Ibid. S. 1682. — [4]) Ibid. **21**, Ref. 406, 536 (1888). — [5]) Husemann-Hilger, Die Pflanzenstoffe **2**, 1330 (1884).

$(C_{24}H_{40}N_2 . 2HCl)\,2AuCl_3 + 3^1/_2 H_2O$, bildet aus mässig verdünntem Alkohol grosse, goldgelbe Nadeln.

Auch die Zusammensetzung des Alkyladditionsproductes zeigt, dass im Wrightin eine zweisäurige Base vorliegt, sowie, dass die Stickstoffatome tertiär sind. Das Jodmethylat, $C_{24}H_{40}N_2 . 2CH_3J$, bildet aus Wasser grosse, zusammengewachsene Täfelchen. Es wird durch Silberhydroxyd in die zugehörige Ammoniumbase übergeführt (Polstorff und Schirmer).

Wird das Wrightin in schwefelsaurer Lösung mit Jodsäure behandelt, so entsteht das sogenannte Oxywrightin, $C_{24}H_{42}N_2O_2$ (?), ein krystallinischer Körper mit den Eigenschaften einer Base, deren Einheitlichkeit jedoch nicht sicher feststeht.

6. Alkaloide der Familie Aristolochiaceae.

A. Aristolochin.

(293) Im Jahre 1891 isolirte Pohl[1]) aus den reifen Samen von *Aristolochia clematis* und den Wurzeln von *Aristolochia rotunda* einen krystallinischen, stickstoffhaltigen Stoff, Aristolochin, von der Zusammensetzung $C_{32}H_{22}N_2O_{13}$[2]). Derselbe zeigt giftige Eigenschaften und den Charakter einer schwachen Säure.

Pohl isolirte das Aristolochin in folgender Weise. Den grob zermahlenen Samen oder Wurzeln werden zuerst mit Petroläther ein Oel und ein physiologisch indifferenter Körper entzogen. Sodann wird die Drogue mit 96 proc. Alkohol extrahirt, welcher Farbstoffe und die bitteren Bestandtheile aufnimmt. Die alkoholischen Extracte werden verdampft, in Wasser aufgenommen und mit verdünnter Schwefelsäure behandelt. Der hierbei entstehende Niederschlag wird getrocknet, mit Petroläther im Soxhlet'schen Apparate behandelt und dann mit Aether oder Alkohol bis zur Erschöpfung extrahirt. Beim Verdunsten dieser Lösungen scheidet sich Aristolochin krystallisirt aus.

Aristolochin bildet orangegelbe Krystallnadeln, welche sich bei 215° bräunen und in Benzol, Petroläther und Schwefelkohlenstoff unlöslich, in heissem Wasser, Aether und Alkohol löslich sind. Es löst sich auch in Alkalien und alkalischen Erden und wird aus den Lösungen wieder vermittelst Kohlensäure abgeschieden. Das Baryumsalz lässt sich krystallisirt erhalten. Von concentrirter Schwefelsäure wird es mit dunkelgrüner Farbe gelöst, mit Kali geschmolzen färbt es sich purpurroth. Die Lösungen der neutralen Alkalisalze werden von Bleiacetat und Bleiessig gefällt. Zinkstaub und Essigsäure reducirt Aristolochin zu einem Körper, welcher in Benzol löslich, in Alkalien kaum löslich ist und dessen alkalische Lösung grün fluorescirt.

[1]) Arch. f. experim. Path. u. Pharmacie **29**, 282 (1891); Ber. deutsch. chem. Ges. **25**, Ref. 635; Chem. Centralbl. *1892*, 1, 42. — [2]) Nach Hesse [Arch. Pharm. **233**, 684 (1895)] passen die Analysenzahlen für Aristolochin auch auf die Formel $C_{17}H_{11}NO_7$, nach welcher es sich als ein Homologes der unten (S. 479) beschriebenen Aristolsäure herausstellen würde.

Aristolochin steht hinsichtlich seiner Wirkungen dem Aloin am nächsten und stellt eins der heftigsten bisher bekannten Thiergifte dar. Subcutan beigebracht, ist es bei Hunden, selbst in grossen Dosen, nur wenig toxisch. Intravenös erzeugt es eine Gefässdilation im Darmgebiet, welche eine bis zum tödtlichen Grade fortschreitende Blutdrucksenkung sowie eine hämorrhagische Infarzirung der Darmschleimhaut zur Folge hat. Bei Kaninchen zeigt sich Aristolochin als nekrotisirendes Gift.

B. Die alkaloidischen Bestandtheile der Wurzel von *Aristolochia argentina*.

(294) In dieser Drogue isolirte O. Hesse[1]) 1895 verschiedene stickstoffhaltige Substanzen. In dem mit heissem Alkohol erzeugten Extracte befindet sich eine krystallisirte Base von unbekannter Zusammensetzung[2]), welche sich durch Aether aus dem mit Soda behandelten Extracte entziehen lässt. Der ätherische Auszug der Drogue enthält ausser einem Phytosterin von der Formel $C_{42}H_{74}O_2$ und einem zweiten Körper, Aristolin, $C_{15}H_{28}O_{3}$, drei stickstoffhaltige Säuren, nämlich:

Aristinsäure, $C_{18}H_{13}NO_7$,
Aristidinsäure, $C_{18}H_{13}NO_7$,
Aristolsäure, $C_{15}H_{11}NO_7$,

welche als Ammoniumsalze abgeschieden werden, wenn man einen mit Ammoniakdämpfen beladenen Luftstrom durch den Aetherauszug leitet. Zur Trennung der Bestandtheile wird der rothe Niederschlag der Ammoniumsalze in siedendem Eisessig gelöst. Beim Erkalten krystallisirt hauptsächlich Aristinsäure aus, welche zur weiteren Reinigung in verdünnnter Kalilauge gelöst wird. Die warme Lösung lässt auf Zusatz von wenig überschüssiger Kalilauge das Kaliumsalz der Aristinsäure ausfallen, aus dessen Filtrate mehr Kalilauge die Aristidinsäure als Kaliumsalz niederschlägt. Aus der letzten Mutterlauge scheidet Salzsäure schliesslich Aristolsäure aus.

Aristinsäure, $C_{18}H_{13}NO_7$, krystallisirt aus heissem Eisessig in grünlichgelben Blättchen oder Nadeln, welche bei 275° unter Zersetzung schmelzen und durch concentrirte Schwefelsäure grün gefärbt werden. Die Säure ist in Aether, heissem Alkohol, Benzol und Chloroform wenig löslich.

Das Kaliumsalz, $C_{18}H_{12}NO_7.K + 2H_2O$, scheidet sich auf Zusatz überschüssiger Kalilauge in rothen Nadeln aus, welche zur Rein-

[1]) Arch. Pharm. **233**, 684 (1895); Ber. deutsch. chem. Ges. 29, Ref. 38 (1896); Chem. Centralbl. *1896*, I, 252. — [2]) O. Hesse schlägt vor, das von Pohl (siehe oben) isolirte Aristolochin als Aristolochiasäure zu bezeichnen, und den Namen Aristolochin auf die von ihm abgeschiedene Base zu übertragen.

darstellung der Säure geeignet sind. Ausserdem stellte Hesse u. a. das Calciumsalz, $(C_{18}H_{12}NO_7)_2Ca + 4H_2O$, das Baryumsalz, $(C_{18}H_{12}NO_7)_2Ba + 2H_2O$, und das Kupfersalz, $(C_{18}H_{12}NO_7)_2Cu + 3H_2O$, dar.

Der Methylester, aus dem Silbersalz mit Methyljodid erhalten, schmilzt bei 250° und bildet gelbe Nadeln.

Die Aristidinsäure ist mit der Aristinsäure isomer. Sie krystallisirt aus heissem Eisessig in grünlichgelben, bei ca. 260° schmelzenden Nadeln. Wie das Isomere ist sie in warmer concentrirter Schwefelsäure mit grüner Farbe löslich. Aristidinsäure enthält, im Gegensatz zur Aristinsäure, eine Methoxylgruppe.

Die Aristolsäure hat entweder die Formel $C_{15}H_{11}NO_7$ oder $C_{15}H_{13}NO_7$. Sie bildet orangerothe Nadeln, die bei 260 bis 270° schmelzen und mit concentrirter Schwefelsäure die nämliche Grünfärbung, wie die beiden oben genannten Säuren zeigen.

In den Wurzeln von *Aristolochia longa* konnte Hesse weder Aristolochin noch die drei erwähnten Säuren auffinden.

7. Alkaloide der Familie Buxaceae (Cactaceae).

(295) Die der Familie der Cacteen angehörigen Anhaloniumarten enthalten mehrere Alkaloide von relativ einfacher Zusammensetzung. L. Lewin [1]) hat schon im Jahre 1888 auf die Gegenwart eines stark giftigen Princips von alkaloidischem Charakter in *Anhalonium Lewinii* hingewiesen. Später untersuchte Heffter [2]), dessen Arbeiten wir die hauptsächliche Kenntniss der Cacteenbasen verdanken, diese, sowie zwei andere Gattungen dieser Familie, *Anhalonium fissuratum* und *A. Williamsii*, und isolirte daraus eine Menge neuer Basen. Weitere Beiträge zur Kenntniss derselben lieferte Lewin [3]) und Kauder [4]).

Anhalonium Lewinii (l. Lophophora Lewinii) dient, ebenfalls wie *Anhalonium Williamsii*, den Indianern Nordamerikas und des Südwesten der Union zur Bereitung des beliebten Berauschungsmittels „Pellote". Die abgeschnittenen und getrockneten Köpfe der erstgenannten Pflanze kommen unter den Namen Muscale Buttons resp. Mescal Buttons in den Handel.

Von den Anhaloniumalkaloiden sind bis jetzt folgende isolirt und beschrieben worden:

Anhalin . . .	$C_{10}H_{17}NO$,
Pellotin . . .	$C_{13}H_{19}NO_3$,
Mezcalin . . .	$C_{11}H_{17}NO_3$,
Anhalonin . .	$C_{12}H_{15}NO_3$,
Anhalonidin .	$C_{12}H_{15}NO_3$,
Lophophorin .	$C_{13}H_{17}NO_3$,

sowie eine Base, Anhalamin, deren Formel nicht festgestellt ist.

Anhalin, $C_{10}H_{17}NO$.

(296) Diese Base wurde 1894 von Heffter [5]) aus *Anhalonium fissuratum* isolirt und zwar durch Extraction der getrockneten und in Scheiben zerschnittenen Pflanze mit ammoniakhaltigem Alkohol.

[1]) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak. **24**, 401 (1888). — [2]) Ibid. **34**, 65 (1894); **40**, 385 (1898); Chem. Centralbl. *1894*, II, 565; *1898*, I, 741; Ber. deutsch. chem. Ges. **27**, III, 2975 (1894); **29**, I, 216 (1896); **31**, I, 1193 (1898). — [3]) Chem. Centralbl. *1895*, I, 219. — [4]) Ibid. *1899*, I, 1244. — [5]) Ibid. *1894*, II, 565; Ber. deutsch. chem. Ges. **27**, III, 2976 (1894).

Die freie Base bildet sternförmig gelagerte, weisse Prismen, welche bei 115° ohne Zersetzung schmelzen. Sie ist wenig löslich in kaltem Wasser, leichter in heissem, sehr leicht in Alkohol, Methylalkohol, Aether, Chloroform und Petroleumäther. Indess kann sie aus keinem dieser Lösungsmittel rein erhalten werden, da Braunfärbung sehr rasch eintritt.

Die krystallisirte Base löst sich in concentrirter Schwefelsäure selbst beim Erwärmen farblos auf. Ein Tropfen Salpetersäure erzeugt Grünfärbung dieser Lösung. Beim Erwärmen mit wenig Salpetersäure löst sich das Alkaloid mit gelber Farbe auf, welche sich auf Zusatz von Kalilauge in ein schönes, längere Zeit bleibendes Orangeroth verwandelt.

In mineralsauren, wässerigen Lösungen erzeugen die meisten Alkaloidreagentien amorphe Fällungen. Platinchlorid, Goldchlorid und Sublimat rufen in wässerigen Lösungen keine Niederschläge hervor, in alkoholischen treten amorphe Fällungen auf.

Anhalin ruft beim Frosche, ohne irgend welche vorherige Erregung, eine Lähmung des Centralnervensystems hervor, die auf das Gehirn beschränkt zu bleiben scheint.

Das Sulfat, $(C_{10}H_{17}NO)_2 . H_2SO_4 + 2H_2O$, bildet farblose, glänzende, in Wasser sehr leicht, in kaltem Alkohol schwer lösliche Tafeln, die bei 197° schmelzen.

Das Hydrochlorid, $C_{10}H_{17}NO . HCl$, feine, zerfliessliche Täfelchen.

Das Oxalat, $(C_{10}H_{17}NO)_2 . C_2H_2O_4$, gleicht dem Sulfat im Aeusseren und in den Löslichkeitsverhältnissen gänzlich.

Pellotin, $C_{13}H_{19}NO_3$.

(297) Dieses Alkaloid wurde zuerst von Heffter [1]) in *Anhalonium Williamsii* aufgefunden, worin es bis zu 0,74 Proc. der frischen Pflanze vorhanden ist. Heffter gab ihm zuerst die Formel $C_{13}H_{21}NO_3$, welche später [2]) zu $C_{13}H_{19}NO_3$ abgeändert wurde. Ferner wurde Pellotin auch aus *Anhalonium Lewinii* von Kauder [3]) abgeschieden.

Die freie Base löst sich leicht in Alkohol, Aceton, Aether, Chloroform, schwerer in Petroläther, fast gar nicht in Wasser. Sie wird aus Alkohol in harten, wasserhellen Tafeln abgeschieden, die wasserfrei sind und bei 110° schmelzen, doch lässt sie sich durch Umkrystallisiren nicht völlig reinigen. Der Geschmack ist intensiv und anhaltend bitter. Sie löst sich, selbst beim Erwärmen, in concentrirter Schwefelsäure mit nur schwach gelblicher Farbe auf. Auf Zusatz einer kleinen Menge

[1]) Chem. Centralbl. *1894*, II, 565; Ber. deutsch. chem. Ges. 27, III, 2977 (1894). — [2]) Ibid. 29, I, 216 (1896); 31, I, 1193 (1898). — [3]) Chem. Centralbl. *1899*, I, 1245.

Salpetersäure tritt intensive Permanganatfärbung auf. Die wässerigen Lösungen der Salze geben mit den Alkaloidreagentien amorphe Niederschläge, die sämmtlich nach kurzer Zeit krystallinisch werden.

Bei Fröschen erzeugen erst Gaben von mehr als 5 mg Trägheit der Bewegungen und eine Steigerung der Reflexerregbarkeit. Beim Menschen treten vorübergehende Müdigkeitserscheinungen resp. Schläfrigkeit ein.

Das Hydrochlorid, $C_{13}H_{19}NO_3 . HCl$, bildet harte, rhombische Prismen, die in Alkohol schwer löslich sind.

Das Platinsalz, $(C_{13}H_{19}NO_3 . HCl)_2 PtCl_4$, tritt in goldgelben, farnwedelartigen, in kaltem Wasser wenig löslichen Aggregaten auf.

Pellotin ist eine tertiäre Base. Es enthält eine nach der Methode von Herzig und Meyer bestimmbare n-Methylgruppe, sowie zwei Methoxylgruppen, die sich nach dem Verfahren von Zeisel nachweisen lassen. Ausserdem ist das dritte Sauerstoffatom in Form eines Phenolhydroxyls vorhanden, da sich Pellotin in Alkalien leicht löst und die alkalische Lösung, mit Benzoylchlorid geschüttelt, eine Benzoylverbindung liefert. Die Formel der Base lässt sich demnach $C_{10}H_9(OCH_3)_2(OH)N . CH_3$ schreiben.

Das Jodmethylat, $C_{13}H_{19}O_3N . CH_3J$, bildet sich leicht beim Zusammenbringen berechneter Mengen der Componenten in wenig Methylalkohol, woraus es mit 1 Mol. Krystallwasser in kleinen Prismen, aus Wasser in grossen, 2 Mol. Wasser enthaltenden Krystallen herauskommt. Der Schmelzpunkt liegt bei 198°.

Erhitzt man aber eine Lösung von Pellotin in methylalkoholischer Kalilauge mit 2 Mol. Methyljodid unter Rückfluss, so wird das Phenolhydroxyl zugleich methylirt und es entsteht das Jodmethylat des Pellotinmethyläthers, $C_{10}H_9(OCH_3)_3N{<}^{CH_3}_{CH_3J}$, welches aus heissem Wasser farblose, bei 225° schmelzende Prismen bildet. Die zugehörige Ammoniakbase bildet, aus dem Jodid mit Silberhydroxyd abgeschieden, äusserst hygroskopische, bei 185° schmelzende Krystalle.

Durch Einwirkung concentrirter Salzsäure bei 120° lässt sich theils die Methylgruppe des einen Methoxyls entfernen, unter Bildung des Monomethyläthers, $C_{10}H_9(OH)_2(OCH_3)N . CH_3$, dessen Pikrat, $C_{12}H_{17}NO_3 . C_6H_2(NO_2)_3OH$, aus heissem Wasser in feinen, bei 93° schmelzenden Nädelchen krystallisirt, theils eine weitere Veränderung herbeiführen, unter Bildung eines leicht oxydablen Productes, welches Kupferlösungen mit derselben Intensität wie Dextrose reducirt. In dem gebildeten Körper liegt allem Anschein nach das seiner beiden Methoxylmethylgruppen beraubte Pellotin vor.

Beim Erhitzen mit Barytwasser im Rohr auf 130° wird das Pellotin nicht verändert. Durch Destillation mit Natronkalk, sowie mit Zinkstaub tritt Trimethylamin auf (Heffter).

Mezcalin, $C_{11}H_{17}NO_3$.

(298) Auch diese Base erhielt zuerst Heffter[1]), und zwar aus dem zu Berauschungszwecken angewandten *Anhalonium Lewinii*. Die Abscheidung derselben und der anderen Basen erfolgt nach Kauder gemäss folgendem Verfahren[2]):

Die von den Indianern als Pellote, Pejote, Mescal Buttons, Hikoli etc. bezeichnete Drogue, welche die getrocknete Pflanze darstellt[3]), wird gröblich gepulvert, mit 70 proc. Alkohol mehrmals digerirt, der Rückstand ausgepresst und aus den vereinigten Auszügen der Alkohol abdestillirt. Aus dem Rückstande werden die Harze durch Filtriren getrennt und das Filtrat nach Zusatz von Ammoniak wiederholt mit Chloroform ausgeschüttelt. Den Chloroformlösungen werden die Alkaloide mit Schwefelsäure entzogen und die aus den Sulfaten wieder abgeschiedenen Basen mit Aether behandelt, wobei sich die in Aether leicht löslichen Anhalonin, Pellotin und Lophophorin von den darin nur wenig, aber in Chloroform leicht löslichen Basen, Mezcalin, Anhalonidin und Anhalamin abscheiden lassen und weiter auf die einzelnen Alkaloide verarbeitet werden können.

Die in Aether wenig löslichen Producte werden in die Sulfate übergeführt und diese aus Wasser krystallisirt. Die erste Krystallisation besteht wesentlich aus Mezcalinsulfat.

(299) Das freie Mezcalin wird erhalten durch Ausschütteln einer alkalisch gemachten wässerigen Sulfatlösung mit Chloroform. Es scheidet sich, beim Versetzen des nach Abdestilliren des Chloroforms verbleibenden, gelatinösen Rückstandes mit wasserfreiem Aether, als weisses, mikrokrystallinisches Pulver in reinem Zustande aus; es erweicht bei 105° und schmilzt unscharf zwischen 150 und 160°. Mezcalin ist in Chloroform, Benzol und Alkohol sehr leicht löslich, schwer in Aether und Petroläther. Auch in Wasser ist es leicht löslich, und die Lösung zeigt stark alkalische Reaction.

Mezcalin färbt sich, mit concentrirter Schwefelsäure betupft, citronengelb; beim Erwärmen geht die Farbe in Violett über. Dieselbe Färbung entsteht in der Kälte, wenn man die Base mit Zucker mischt und Schwefelsäure hinzufügt. Einige Körnchen Natriumnitrat, zu der Lösung in concentrirter Schwefelsäure zugefügt, erzeugen eine dunkel violette Färbung, die bald in Braun übergeht. Diese Reaction hat Mezcalin mit den übrigen, nachfolgenden Alkaloiden aus *Anhalonium Lewinii* gemein.

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. **29**, I, 221 (1896); **31**, 1, 1194 (1898). — [2]) Kauder, Chem. Centralbl. *1899*, I, 1244. — [3]) Vergl. Heffter, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak. **40**, 385 (1898).

Mezcalin ist derjenige Bestandtheil der Pflanze, dem sie wesentlich ihre eigenthümlichen Wirkungen verdankt. 0,2 g Mezcalinsulfat, innerlich genommen, erzeugt beim Menschen schöne und rasch wechselnde Farbenvisionen (Teppichmuster, Architekturbilder, Landschaften u. dgl.).

Das Hydrochlorid, $C_{11}H_{17}NO_3.HCl$, und Hydrojodid, $C_{11}H_{17}NO_3.HJ$, bilden farblose Krystalle; letzteres Salz ist in kaltem Wasser schwer löslich.

Das Sulfat, $(C_{11}H_{17}NO_3)_2H_2SO_4 + 2H_2O$, krystallisirt aus heissem Wasser in dünnen, flachen, stark glänzenden Prismen, die bei 100° wasserfrei werden.

Das Platinsalz, $(C_{11}H_{17}NO_3.HCl)_2PtCl_4$, bildet aus heissem Wasser hellgelbe Nadeln, die zu Rosetten zusammengewachsen sind.

Die Bestimmung der Methoxylgruppen nach Zeisel ergiebt die Anwesenheit von drei solcher Gruppen. Ausserdem enthält die tertiäre Base eine n-Methylgruppe. Ihre Formel lässt sich danach $C_7H_5(OCH_3)_3N(CH_3)$ schreiben (Heffter).

Das Jodmethylat, $C_{11}H_{17}O_3N.CH_3J$, welches in methylalkoholischer Lösung im Wasserbade entsteht, krystallisirt aus heissem Wasser in farblosen, bei 174° schmelzenden Prismen.

Durch Oxydation des Mezcalinsulfates mit Kaliumpermanganat entsteht als Hauptproduct eine bei 169° schmelzende, stickstoffhaltige Säure (Heffter).

Anhalonin, $C_{12}H_{15}NO_3$.

(300) Lewin[1]) isolirte zuerst dieses Alkaloid aus *Anhalonium Lewinii* (1895), stellte seine Zusammensetzung fest und untersuchte es näher. Später hat Heffter[2]) neue Beobachtungen über dasselbe veröffentlicht.

Nach Kauder[3]) scheidet sich das Hydrochlorid des Anhalonins zunächst aus, wenn die mit Salzsäure angesäuerte, absolut alkoholische Lösung der in Aether leicht löslichen Basen aus *Anhalonium Lewinii* (S. 483) neutralisirt wird. Das Hydrochlorid wird aus Wasser umkrystallisirt. Aus demselben wird die freie Base durch Ammoniak in schneeweissen, verfilzten Nadeln gefällt.

Anhalonin krystallisirt aus Petroläther in langen, bis 85,5° schmelzenden Nadeln. Die Lösung des salzsauren Salzes dreht nach links. Die Farbenreactionen sind dieselben wie beim Mezcalin.

Anhalonin ist stark giftig und zwar erzeugt es reflektorischen Tetanus, deren Stärke sich den Strychninkrämpfen nähert. Die tödtliche Dosis des salzsauren Salzes beträgt 0,16 bis 0,2 g pro Kilogramm Kaninchen.

---

[1]) Chem. Centralbl. *1895*, II, 219. — [2]) Ber. deutsch. chem. Ges. 29, I, 225 (1896); 31, I, 1197 (1898). — [3]) Chem. Centralbl. *1899*, I, 1245.

Das Hydrochlorid, $C_{12}H_{15}NO_3 . HCl$, krystallisirt in langen, farblosen Prismen, die in kaltem Wasser und Alkohol ziemlich schwer löslich sind.

Das Platinchlorid, $(C_{12}H_{15}NO_3 . HCl)_2PtCl_4$, bildet goldgelbe, mikroskopische Prismen, schwer löslich in Wasser.

Das Goldsalz, $(C_{12}H_{15}NO_3 . HCl)AuCl_3$, ein schweres, hellgelbes Pulver, ist wenig beständig und färbt sich bald dunkelbraun.

Anhalonin enthält eine Methoxylgruppe und ist eine secundäre Base, da sie mit salpetriger Säure eine Nitrosoverbindung und mit Methyljodid ein tertiäres Methylderivat bildet.

Nitrosoanhalonin, $C_{12}H_{14}O_3N . NO$, bildet schöne farblose Krystalle, die nach vorherigem Sintern bei 59° schmelzen.

Das n-Methylanhalonin, $C_{12}H_{14}O_3N . CH_3$, aus dem zuerst gebildeten Hydrojodid mit Kalilauge gefällt, ist zunächst ölig, aber krystallisirt aus Aether in dünnen Blättchen. Die Verbindung vereinigt sich nunmehr mit Methyljodid additionell zu dem Jodmethylat, $C_{12}H_{14}O_3N{<}\begin{matrix}CH_3\\CH_3J\end{matrix}$, welches bei 210° schmilzt. Dass hier in der That ein Ammoniumsalz vorliegt, wurde dadurch bestätigt, dass die Verbindung beim Frosch die für die quaternären Basen charakteristische Lähmung der motorischen Nervenendigungen bewirkt, während das Methylanhaloninhydrojodid diese Wirkung nicht besitzt.

Anhalonidin, $C_{12}H_{15}NO_3$.

(301) Anhalonidin wurde 1896 von Heffter[1]) aus *Anhalonium Lewinii* isolirt. Seine Reindarstellung und Trennung von Mezcalin macht besondere Schwierigkeiten, gelingt aber entweder unter Anwendung des in Wasser schwerer löslichen Platinsalzes (Heffter) oder durch Behandlung der Hydrochloride mit absolutem Alkohol, worin das Mezcalinsalz leicht löslich ist (Kauder[2]).

Da die freie Base in Wasser leicht löslich ist, kann es nicht aus seiner Salzlösung mittelst Alkalien abgeschieden werden. Wohl aber lässt es sich mit Chloroform der Lösung entziehen. Wird der beim Abdestilliren des Chloroforms zurückbleibende Syrup mit heissem Benzol behandelt, so scheidet sich das Alkaloid beim Erkalten in kleinen Octaëdern ab, die bei 151° erweichen und bei 154° unter Braunfärbung schmelzen. In Petroläther ist es unlöslich, schwer löslich in wasserfreiem Aether. Die wässerige Lösung reagirt stark alkalisch, fällt Kupfer-, Silber- und Bleilösungen und treibt Ammoniak aus seinen Salzen aus. Sowohl die freie Base wie ihre Salze sind optisch inactiv.

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 29, I, 224 (1896); 31, I, 1196 (1898). — [2]) Chem. Centralbl. *1899*, I, 1245.

Anhalonidin enthält zwei Methoxylgruppen, aber kein Methyl am Stickstoff.

Die Salze, wie das Hydrochlorid, $C_{12}H_{15}NO_3 . HCl$, welches in durchsichtigen Prismen krystallisirt, sind in Wasser leicht löslich und bilden leicht übersättigte Lösungen. Das Platinsalz, $(C_{12}H_{15}NO_3 . HCl)_2PtCl_4$, und das Goldsalz, $(C_{12}H_{15}NO_3 . HCl)AuCl_3$, sind in Wasser schwer löslich. Letzteres schmilzt bei 152° und ist leicht zersetzlich (Heffter).

Lophophorin, $C_{13}H_{17}NO_3$.

(302) Diese ebenfalls von Heffter[1]) aufgefundene Base bleibt als Hydrochlorid in den letzten Mutterlaugen der salzsauren Salze aufgelöst, welche aus den in Aether leicht löslichen Alkaloiden von *Anhalonium Lewinii* erhalten werden[2]). Sie ist in freiem Zustande bisher nicht fest, sondern nur in Form eines farblosen Syrups erhalten worden. Lophophorin ist in den organischen Lösungsmitteln leicht löslich, wenig in Wasser.

Das Hydrochlorid, $C_{13}H_{17}NO_3 . HCl$, krystallisirt aus heissem Alkohol, worin es leicht löslich ist, in weissen mikroskopischen Nädelchen.

Das Platinsalz, $(C_{13}H_{17}NO_3 . HCl)_2PtCl_4$, scheidet sich beim Fällen concentrirter Lösungen amorph aus, wird aber mit der Zeit krystallinisch; aus verdünnten Lösungen fällt es aber in kleinen, goldgelben, besenförmig vereinigten Nadeln aus, die in Wasser und Alkohol etwas löslich sind.

Der Zusammensetzung nach ist Lophophorin mit Anhalonin und Anhalonidin homolog und mit Methylanhalonin gleich zusammensetzt. Die chemischen und pharmakologischen Eigenschaften zeigen aber, das es mit letzterem nicht identisch ist. Lophophorin enthält nur eine Methoxylgruppe; ob es eine secundäre oder tertiäre Base ist, ist bisher nicht festgestellt worden.

Lophophorin zeigt die analogen Farbenreactionen wie die übrigen Alkaloide seiner Mutterpflanze (S. 483). Von allen diesen besitzt es die stärkste physiologische Wirkung, schon 0,27 mg rufen bei einem Frosch heftige Krämpfe hervor, und 1,1 mg vermag ihn zu tödten.

---

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 29, I, 226 (1896); 31, I, 1199 (1898). — [2]) Chem. Centralbl. *1899*, I, 1245.

8. Basen der Familie Lauraceae.

A. Bebeerin (Bebirin) oder Buxin, $C_{18}H_{21}NO_3$.

(303) Die ersten Angaben über dieses Alkaloid rühren von Rodie her, welcher es 1834 in der als fiebervertreibendes Mittel verwendeten Rinde eines in Britisch Guyana heimischen „Beeberee" genannten Baumes entdeckte. Zu Ehren des Entdeckers wurde dieser Baum von Sir Robert Schomburgk *Nectandra Rodiei* genannt. Die Rinde wurde später von Maclagan [1]) untersucht, welcher darin zwei Basen entdeckte, Sipeerin, ein braunes Harz, und Bebeerin, welches als amorphe, gelbe Substanz beschrieben wurde. In einer späteren, zusammen mit Tilley ausgeführten Arbeit [2]) beschreibt Maclagan die Trennung der letzteren Base von einem ihr hartnäckig anhängenden Gerbstoff. Durch die Analyse wurde für Bebeerin die Zusammensetzung $C_{35}H_{20}NO_6$ (berechnet für C = 6, O = 8) festgestellt.

Dass dieser Körper noch nicht rein gewesen war, zeigte v. Planta, welcher sich dann mit der Base beschäftigte [3]). Er erhielt sie als farbloses, amorphes Pulver, als er die Rohbase in Eisessig auflöste, die Lösung mit Bleiacetat versetzte und so lange Kalilauge zufügte, bis sich noch ein Niederschlag von Bebeerin-Bleihydroxyd bildete. Die Mischung der beiden Körper wurde getrocknet und das Bebeerin vermittelst Aether ausgezogen, nach dem Abdestilliren des Lösungsmittels in Alkohol aufgenommen und die alkoholische Lösung in kaltem Wasser tropfenweise eingeführt. Nach v. Planta hat die Base die Zusammensetzung $C_{19}H_{21}NO_3$.

Einige Jahre später war Walz [4]) mit der Untersuchung der chemischen Bestandtheile der als Heilmittel gegen Wechselfieber angewandten *Buxus sempervirens* beschäftigt, worin Fauré [5]) schon 1830 ein Alkaloid, das Buxin, aufgefunden hatte. Walz hielt das Buxin für mit Bebeerin identisch. Schliesslich wurde noch ein Bestandtheil einer dritten Pflanze, nämlich das von Wiggers [6]) in der Wurzel von *Cissampelos Pareira* entdeckte Pelosin, mit Bebeerin identisch erklärt

[1]) Ann. Chem. Pharm. 48, 106 (1843). — [2]) Ibid. 55, 105 (1845). — [3]) Ibid. 77, 333 (1851). — [4]) Jahresber. *1860*, S. 548. — [5]) Berz. Jahresber. 11, 245. — [6]) Ann. Chem. Pharm. 33, 81 (1840).

(Flückiger[1]). Für Pelosin hatte Bödeker[2]) die Zusammensetzung $C_{18}H_{21}NO_3$ ermittelt. Dieser Ausdruck galt von jetzt ab als die richtige Formel des Bebeerins, welches, wie auch Buxin und Pelosin, als amorphe Substanzen beschrieben und in den Handel gebracht wurden.

1896 gelang es M. Scholtz[3]) für das braune Handelsproduct, welches nur zum kleinen Theil aus Bebeerin, grösstentheils aus dessen Oxydationsproducten besteht, in Methylalkohol ein geeignetes Lösungsmittel aufzufinden. Beim Uebergiessen mit Methylalkohol löst sich die Base leicht auf, die Lösung scheidet sie aber nach einigen Minuten, und zwar schön krystallisirt, wieder ab. Die krystallisirte Base, welche von Scholtz eingehend untersucht wurde, hat dieselbe Zusammensetzung wie die amorphe, nämlich $C_{18}H_{21}NO_3$. In zwei weiteren Publicationen[4]) zeigte derselbe Forscher, dass Buxin allem Anschein nach von Bebeerin verschieden ist, da es beim Uebergiessen mit Methylalkohol nicht krystallisirt, wogegen das Pelosin, welches dieses Verhalten zeigt, in der That mit Bebeerin identisch sein soll.

(304) Zur Abscheidung von Bebeerin (Bebirin, Pelosin) bedient man sich des von Maclagan[5]) angewandten Verfahrens. Die Rinde von *Nectandra Rodiei* wird mit schwefelsäurehaltigem Wasser ausgezogen und die concentrirte Lösung mit Ammoniak gefällt. Der erhaltene, getrocknete Niederschlag wird in verdünnter Schwefelsäure aufgelöst und wieder mit Ammoniak ausgefällt. Aus der getrockneten Rohbase zieht Aether Bebeerin aus, während Sepeerin zurückbleibt. Um jenes weiter zu reinigen und namentlich von Gerbstoffen zu befreien, bedient man sich der oben erwähnten, von Planta empfohlenen Fällung der essigsauren Lösung mit Bleiacetat.

Das aus Methylalkohol krystallisirte Bebeerin bildet kleine, glasglänzende, farblose Prismen, welche bei 214° schmelzen. Aus Aceton und Chloroform kommt die krystallisirte Base wieder amorph aus, in welchem Zustande sie bei 180° schmilzt, dagegen lässt sie sich aus Aethylalkohol umkrystallisiren. Bebeerin ist optisch activ. Eine 1,6 proc. Lösung zeigt bei 28° die Drehung $\alpha_D = 3{,}835$, woraus die moleculare Drehung $[\alpha]_D = -298°$ berechnet wird.

Bebeerin reagirt nicht mit salpetriger Säure, woraus folgt, dass der Stickstoff in tertiärer Bindung vorkommt. Dem entsprechend liefert es ein Jodmethylat, $C_{18}H_{21}NO_3 . CH_3J$, welches bei 268 bis 270° schmilzt.

Das Hydrochlorid, $C_{18}H_{21}NO_3 . HCl$, bildet kleine Nadelbüschel, wenn die salzsaure Lösung der krystallisirten Base verdunstet wird. Der Schmelzpunkt liegt bei 259 bis 260°.

---

[1]) Jahresber. *1869*, S. 739. — [2]) Ann. Chem. Pharm. 69, 54 (1849). — [3]) Ber. deutsch. chem. Ges. 29, II, 2054 (1896). — [4]) Chem. Centralbl. *1898*, II, 983; *1899*, I, 1245. — [5]) Loc. cit.

Mit concentrirter Salzsäure erhitzt, spaltet Bebeerin kein Chlormethyl ab. Es enthält eine Hydroxylgruppe, was aus der Existenz eines bei 147 bis 148° schmelzenden Acetylderivates, $C_{18}H_{20}NO_3 . C_2H_3O$, und der bei 139 bis 140° schmelzenden Benzoylverbindung, $C_{18}H_{20}NO_3 . C_7H_5O$, hervorgeht, welche beim vorsichtigen Erhitzen der Base mit Acetanhydrid resp. Benzoësäureanhydrid entstehen (Scholtz). Dagegen konnte weder Aldehyd- noch Ketonsauerstoff nachgewiesen werden.

Gegen Oxydationsmittel ist Bebeerin äusserst empfindlich. Nur vermittelst alkalischer Ferricyankaliumlösung liess sich ein gelber, basischer Körper erhalten, der nach folgender Gleichung entsteht:

$$C_{18}H_{21}NO_3 + 2O = H_2O + C_{18}H_{19}NO_4.$$

Bebeerin wird als Ersatzmittel für Chinin bei intermittirenden Fiebern empfohlen. Es soll die Harnstoffausscheidung bedeutend vermehren.

(305) Wie schon eingangs erwähnt, isolirte Maclagan [1]) aus der Rinde der *Nectandra Rodiei* ein zweites Alkaloid, das Sepeerin (Siperin), welches auch in der Rinde und den Blättern von *Buxus sempervirens* [2]) und in der Wurzel von *Cissampelos Pareira* [3]) vorkommt; es ist auch Flavobuxin resp. Pelluteïn genannt worden. Die Base, welche ein rothbraunes Harz darstellt, soll die Zusammensetzung $C_{18}H_{19}NO_3$ haben.

Barbaglia [4]) fand in den grünen Blättern der Rinde von *Buxus sempervirens*, ausser Buxin, drei andere Alkaloide, Parabuxin, Buxinidin und Parabuxinidin, von denen nur das letztere krystallisirt.

B. Laurotetanin, $C_{19}H_{23}NO_5$.

(306) Diese Base wurde 1890 zuerst von Greshoff [5]) in vielen indischen Gattungen der Familie *Lauraceae* aufgefunden und beschrieben. Später wurde eine eingehende Untersuchung des Alkaloids von Filippo [6]) ausgeführt. Als Material zu seiner Darstellung dient die Rinde von *Tetranthera citrata*, welches in Indien unter dem Namen „Ki-djeroek“ oder „Lemoh“ bekannt ist.

Laurotetanin wird der Rinde mit essigsäurehaltigem Alkohol entzogen, der Alkohol verdunstet, der Rückstand in angesäuertem Wasser aufgenommen, mit Soda versetzt und mit Aether extrahirt. Durch mehrmalige Wiederholung des Lösens, Alkalischmachens und der Extrahirung wird das Alkaloid gereinigt. Es krystallisirt in fast farblosen,

[1]) Ann. Chem. Pharm. 48, 111 (1843). — [2]) Waltz, Jahresber. *1859*, S. 565; Flückiger, ibid. *1869*, S. 740. — [3]) Bödeker, Ann. Chem. Pharm. 69, 59 (1849). — [4]) Gazz. chim. ital. 13, 249 (1883); Ber. deutsch. chem. Ges. 17, II, 2655 (1884). — [5]) Ibid. 23, II, 3546 (1890). — [6]) Arch. Pharm. 236, 601 (1898); Chem. Centralbl. *1899*, I, 121.

aus Nadeln bestehenden Rosetten vom Schmelzpunkt 134°, welche in Wasser, Aether, Benzol und Petroläther wenig, in Alkohol, Chloroform, Aceton und Essigäther leicht löslich sind. Frisch gefällt, löst sich die Base in allen Solventien leichter.

In alkalischer Lösung wird die Base leicht unter Braunfärbung und Oxydation zersetzt. Sie reducirt Fehling's Lösung und Silbernitratlösung. In concentrirter Schwefelsäure löst sie sich mit blauer Farbe, welche beim Erwärmen in violett übergeht. Fröhde's Reagens giebt eine indigoblaue Lösung, welche durch einen Tropfen Wasser gelb wird. Erdmann's Reagens färbt das Alkaloid zuerst blau, dann braun.

Laurotetanin ist eine secundäre Base und reagirt mit 1 Mol. Jodäthyl zunächst unter Bildung des jodwasserstoffsauren Salzes einer äthylirten Base, $C_{19}H_{22}O_5N \cdot C_2H_5 \cdot HJ$; durch Einwirkung von weiterem Jodäthyl auf die daraus isolirte Base konnte indess keine quaternäre Ammoniumverbindung in reinem Zustande erhalten werden. Laurotetanin reagirt mit Phenylsenföl unter Bildung eines Thioharnstoffes:

$$SC\begin{matrix} NH \cdot C_6H_5 \\ NO_5C_{19}H_{22} \end{matrix}$$

Das Alkaloid enthält drei Methoxylgruppen, aber keine Aldehyd- oder Ketongruppe. Mit Benzoylchlorid lassen sich zwei Benzoylgruppen einführen. Die gebildete Benzoylverbindung hat keine basischen Eigenschaften, woraus hervorgeht, dass das eine Benzoyl in die salzbildende Iminogruppe eingetreten ist. Der zweite Benzoylrest hat dann wahrscheinlich mit einer vorhandenen Hydroxylgruppe reagirt. Dem Laurotetanin kann daher die folgende Formel gegeben werden:

$$C_{16}H_{12}(OCH_3)_3(OH)O:NH.$$

Laurotetanin ist ein Starrkrampf erzeugendes Gift, dessen Wirkung der des Strychnins täuschend ähnlich, aber weniger heftig ist.

Das Hydrochlorid, $C_{19}H_{23}NO_5 \cdot HCl + 6H_2O$, bildet lange Prismen, deren Lösung activ und zwar rechtsdrehend ist.

Das Hydrobromid, $C_{19}H_{23}NO_5 \cdot HBr + 2H_2O$, krystallisirt auch in prismatischen Krystallen, das Hydrojodid, $C_{19}H_{23}NO_5 \cdot HJ + 2H_2O$, in gelbbraunen Rosetten.

Das Sulfat, $(C_{19}H_{23}NO_5)_2H_2SO_4 + 5H_2O$, bildet beim Verdampfen der wässerigen Lösung kleine Prismen, das Pikrat tritt in haarfeinen Nadeln auf (Filippo).

9. Alkaloide der Familie Papilionaceae.

A. Alkaloide der Lupinensamen.

(307) Die Samen der *Lupinus*arten enthalten die nachstehenden Alkaloide:

Lupinin . . .	$C_{21}H_{40}N_2O_2$
Lupinidin . .	$C_8H_{15}N$
Lupanin . . .	$C_{15}H_{24}N_2O$

Das Lupanin tritt sowohl in der racemischen i-Form wie in der rechtsdrehenden d-Form auf.

I. Die Basen der gelben Lupine.

(308) Die Samen der als Futtermittel benutzten gelben Lupine (*Lupinus luteus*) waren frühzeitig der Gegenstand der Forschung, weil man zuweilen Massenerkrankungen unter Vergiftungssymptomen (Lupinose) bei Schafen nach Genuss von Lupinen beobachtet hat (s. unten). Cassola[1]) isolirte zuerst aus dieser Lupine im Jahre 1835 eine bittere jedenfalls nicht reine Substanz, welche er Lupinin nannte. Siewert[2]) dürfte der erste gewesen sein, welcher die alkaloidischen Bestandtheile der Pflanze einer näheren Untersuchung unterzog. Es gelang ihm die Zerlegung der Gesammtalkaloide durch fractionirte Destillation. Er erhielt hierbei unterhalb 264° einen krystallisirbaren, bei höherer Temperatur (bis ca. 320°) einen flüssigen Theil, der wenigstens zwei Basen enthielt. A. Beyer[3]) trennte das Basengemisch, welches nach ihm aus nur zwei Basen, $C_{20}H_{23}NO_4$ und $C_{34}H_{36}N_2O_4$, besteht, durch Versetzen der alkoholischen Lösung der salzsauren Salze mit concentrirter Platinchloridlösung. Hierbei krystallisirt das Platinsalz der flüssigen Base aus, während das der krystallisirten gelöst bleibt. Nach Schulz[4]) enthält die gelbe Lupine mehrere Basen, von angeblich verschiedener Stärke, nämlich eine feste $C_{10}H_{21}NO_2$, welche bei 69,5° schmilzt und bei 269 bis 270° siedet und zwei flüssige von den Formeln $C_8H_{17}NO$ und $C_7H_{15}NO$. Von denselben wird nur erstere durch Am-

[1]) Ann. Chem. Pharm. 13, 308 (1835). — [2]) Landw. Vers.-Stat. 12, 306 (1865). — [3]) Jahresber. *1872*, S. 804. — [4]) Landw. Jahrb. *1879*, S. 37.

moniak freigemacht, während die zweite zusammen mit dem krystallisirbaren Alkaloide erst durch Kalilauge gefällt wird. Erwähnt sei noch, dass Liebscher[1]) in den höchsten, bei 311 bis 314° siedenden Fractionen eine krystallisirte Base auffand, welche sich mit der niedriger siedenden, festen Base Siewert's nicht identisch zeigte.

Die in der gelben Lupine vorhandenen Alkaloide wurden dann in einer Reihe von Arbeiten von Baumert[2]) eingehend erforscht. Entgegen den früheren Angaben enthält die Drogue nur zwei Basen, nämlich das früher isolirte, feste Lupinin, für welche er die Formel $C_{21}H_{40}N_2O_2$ aufstellt, und das flüssige Lupinidin von der Formel $C_8H_{15}N$. Die Angaben Baumert's wurden später von E. Schmidt und Berend[3]) bestätigt.

Nach E. Schmidt[4]) enthalten auch die Samen der schwarzen Lupine Lupinin und Lupinidin.

Lupinin, $C_{21}H_{40}N_2O_2$.

(309) Zur Verarbeitung auf die Alkaloide werden die Lupinenkörner mit salzsäurehaltigem Alkohol (95 Proc. mit 1 Proc. HCl) extrahirt und der Alkohol abdestillirt. Die von Fett und anderen unlöslichen Substanzen befreite Lösung wird mit Natriumhydrat neutralisirt, zur Syrupconsistenz eingedampft und filtrirt. Man versetzt das klare gelbbraune Extract mit Natriumhydroxydlösung und schüttelt mit Aether aus. Die alkaloidhaltigen, von Aether befreiten Extracte werden mit Salzsäure und concentrirter Quecksilberchloridlösung versetzt, so lange ein Niederschlag entsteht. Hierdurch wird das Lupinidin ausgefällt. In dem mit Wasser verdünnten Filtrate wird das Quecksilber vermittelst Schwefelwasserstoff ausgefällt, die Lösung, welche nur salzsaures Lupinin enthält, eingedampft, die freie Base mit Natriumhydroxyd freigemacht und mit Aether ausgeschüttelt. Der Niederschlag von Lupininquecksilber wird mit salzsäurehaltigem Wasser ausgeschüttelt und mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Die von Quecksilbersulfid abfiltrirte Lösung enthält Lupininhydrochlorid, woraus die Base vermittelst Alkali und Aether abgeschieden wird.

Das aus Petroläther umkrystallisirte Lupinin bildet eine schön weisse Masse von Krystallen des rhombischen Systems. Der Schmelzpunkt liegt bei 67 bis 68°. Im Wasserstoffstrome erhitzt, siedet sie bei 255 bis 257° unzersetzt. Sie besitzt einen angenehm fruchtartigen Geruch und intensiv bitteren Geschmack. Lupinin treibt Ammoniak aus seinen Salzen aus und wird bei höherer Temperatur leicht oxydirt. Die Base ist optisch activ und linksdrehend.

[1]) Ber. d. landw. Inst. d. Univers. Halle 1880, S. 70. — [2]) Ber. deutsch. chem. Ges. **14**, I, 1150, 1321; II, 1880, 1882 (1881); **15**, I, 631, 634; II, 1951, 2745 (1882); Ann. Chem. Pharm. **214**, 361 (1882); **224**, 313, 321 (1884); **225**, 365 (1884); **227**, 207 (1885). — [3]) Chem. Centralbl. *1897*, II, 360. — [4]) Ibid. *1897*, I, 1232; Schmidt und Gerhard, ibid. *1897*, II, 554.

Das Hydrochlorid, $C_{21}H_{40}N_2O_2 . 2\,HCl$, bildet in Wasser und Alkohol leicht lösliche, sphenoïdisch-hemiëdrische Krystalle des rhombischen Systems.

Das Platinsalz, $(C_{21}H_{40}N_2O_2 . 2\,HCl)PtCl_4 + H_2O$, krystallisirt in gypsähnlichen Krystallen, welche in Wasser und verdünntem Alkohol löslich sind.

Das Goldsalz, $(C_{21}H_{40}N_2O_2 . 2\,HCl) . 2\,AuCl_3$, bildet federartige in Wasser schwer, in Alkohol sehr leicht lösliche Krystalle.

Wie aus der Zusammensetzung der Salze ersichtlich, ist Lupinin zweisäurig. Dem entsprechend tritt es auch bei 110° mit Aethyljodid zu dem Jodäthylat, $C_{21}H_{40}N_2O_2 . 2\,C_2H_5J$, zusammen. Dieses besteht aus Blättchen, welche in Wasser sehr leicht, in absolutem Alkohol ziemlich schwer löslich sind. Aus seiner Bildung geht die tertiäre Natur der beiden Stickstoffatome hervor.

Das Jodmethylat, $C_{21}H_{40}N_2O_2 . 2\,CH_3J$, bildet schöne, wasserhelle Krystalle.

Lupinin enthält zwei alkoholische Hydroxyle. Infolgedessen löst es metallisches Natrium auf, unter Bildung eines durch Wasser zerlegbaren Alkoholates. Dem entsprechend liefert Lupinin auch ein Diacetylderivat, $C_{21}H_{38}(O . C_2H_3O)_2N_2$, welches bei der Einwirkung von Acetylchlorid oder Essigsäureanhydrid auf die Base in Form eines Oeles erhalten wird. Phosphorpenta- und Phosphoroxychlorid ersetzen die Hydroxyle durch Chlor, unter Bildung des wenig beständigen Dichlorlupinids, $C_{21}H_{38}Cl_2N_2$ (Schmidt und Berend).

Mit dem Vorhandensein zweier Hydroxylgruppen steht auch im Einklang, dass Lupinin, mit concentrirter Salzsäure erhitzt, erst 1 Mol., dann 2 Mol. Wasser abspaltet, unter Bildung der nachstehenden Körper:

$$\underset{\text{Lupinin}}{C_{21}H_{40}N_2O_2} = H_2O + \underset{\text{Anhydrolupinin}}{C_{21}H_{38}N_2O};$$

$$C_{21}H_{40}N_2O_2 = 2\,H_2O + \underset{\text{Dianhydrolupinin}}{C_{21}H_{36}N_2}.$$

Das krystallisirte Lupinin wirkt, obwohl schwach, lähmend auf Gehirn und Medulla oblongata. Bezüglich der oben erwähnten Lupinenkrankheit bei Schafen ist mit Sicherheit festgestellt, dass sie nur durch einen in kranken Lupinen sich bildenden Stoff, Icterogen, bedingt wird. Icterogen lässt sich mit Wasser und Glycerin ausziehen [1]).

Anhydrolupinin, $C_{21}H_{38}N_2O$, wurde zuerst von Liebscher [2]) durch Erhitzen des Lupinins mit rauchender Salzsäure auf 150 bis 200° erhalten. Nach Baumert [3]) entsteht der Körper auch, neben Oxylupinin (s. unten), bei der Einwirkung von Phosphorpentoxyd auf

[1]) Husemann-Hilger, Die Pflanzenstoffe 2, 1033 (1884). — [2]) Ber. d. landw. Inst. d. Univers. Halle *1880*, S. 68. — [3]) Ann. Chem. Pharm. 214, 361 (1882).

salzsaures Lupinin bei 175 bis 180°. Es ist eine ölige Flüssigkeit, welche nicht unzersetzt siedet, unbeständig ist und nach Coniin riecht.

Kaum besser charakterisirt ist das Dianhydrolupinin, $C_{21}H_{36}N_2$, welches ölig und dünnflüssig ist und im Wasserstoffstrome bei 220° sieden soll (Liebscher). Die obige Formel wurde von Baumert aus der Zusammensetzung des krystallisirten Platinsalzes, $(C_{21}H_{36}N_2 . 2HCl)PtCl_4$, hergeleitet.

Oxylupinin, $C_{21}H_{40}N_2O_5$, entsteht durch Einwirkung von Phosphorpentoxyd auf Lupininhydrochlorid (Baumert). Es soll ein unbeständiges, unangenehm riechendes Oel darstellen.

Lupinidin, $C_8H_{15}N$.

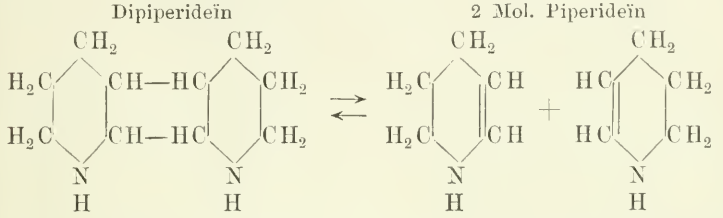
(310) Die Trennung dieser Base von dem Lupinin beruht nach Baumert [1]) auf der Unlöslichkeit des sauren Sulfates der Base in absolutem Alkohol, während das entsprechende Salz des Lupinins darin leicht löslich ist. Die Lupinenkörner werden mit schwefelsäurehaltigem Alkohol extrahirt. Die von Fett und anderen unlöslichen Substanzen befreite Lösung wird zur Syrupconsistenz eingedampft und der Rückstand mit absolutem Alkohol gerieben. Der eventuell durch erneutes Abdampfen und nochmaligen Alkoholzusatz erhaltene, blätterig krystallinische Rückstand wird mit neuen Mengen absoluten Alkohols durchgearbeitet; man erhält so das saure Lupinidinsulfat als weisses Krystallmehl. Der aus der Mutterlauge restirende Rückstand wird noch einige Male mit absolutem Alkohol behandelt, bis keine darin unlösliche Abscheidung von Lupinidinsulfat mehr erfolgt. Nachher löst man ihn in Wasser und führt das Lupidininsulfat vermittelst Baryumchlorid in das Hydrochlorid über. Zu der verdampften und mit dem gleichen Volumen Alkohol versetzten Lösung setzt man vorsichtig Platinchlorid hinzu, so lange ein Niederschlag von noch vorhandenem Lupinidinplatinsalz erfolgt, scheidet dann das Lupinidin ab und reinigt es durch Destillation. Das Lupinidin wird durch Behandlung des sauren Sulfates mit Alkali, Ausschütteln mit Aether und Abdestilliren des letzteren im Wasserstoffstrome isolirt. Dieser älteren Methode ist die neue von Schmidt und Berend (S. 492) vorzuziehen [2]).

Das freie, eventuell durch Destillation gereinigte Lupinidin stellt ein gelbliches, dickflüssiges, in Wasser untersinkendes Oel dar, welches stark bitter schmeckt und intensiv nach Schierling riecht; dieser Geruch scheint jedoch von geringen Mengen einer bei der Destillation entstehenden Verunreinigung herzurühren.

Die Base ist in heissem Wasser weniger löslich als in kaltem. Sie zeigt sich, besonders in Gegenwart von fixen Alkalien gegen den Sauer-

[1]) Ann. Chem. Pharm. 225, 367 (1884); vergl. Ritthausen, Chem. Centralbl. *1897*, II, S. 767. — [2]) Ibid. *1897*, II, S. 360.

stoff der Luft sehr empfindlich. Sie siedet innerhalb weiter Temperaturgrenzen (ca. 250 bis 320°), ohne einen constanten Siedepunkt zu zeigen. Dieses Verhalten erinnert an die Beobachtung Lellmann's [1]) über die Destillation des Piperideïns, welches sich hierbei zu einer dimolecularen Base, dem Dipiperideïn polymerisirt. Dieses ist fest und wird wieder bei der Destillation theilweise in das Piperideïn gespalten:



Dem entsprechend gelang es Liebscher [2]), aus den höchsten Fractionen des Lupinidins eine feste Base abzuscheiden, deren Salze nach Baumert [3]) die Zusammensetzung derer des Lupinidins haben. Derselbe erklärt die Unconstantheit des Siedepunktes durch die Annahme, dass der flüssigen Base ein Hydrat beigemengt sei, welches bei der Destillation dissociirt. Weitere Untersuchungen über das Lupinidin wären mit Bezug auf das oben genannte erwünscht.

Lupinidin bildet bei der Einwirkung von Acetylchlorid kein Acetylderivat. Mit Aethyljodid verbindet es sich nicht [4]). Das Alkaloid zeigt nach Kobert [5]) ähnliche Eigenschaften wie Curarin, ist aber viel weniger giftig. Auf Warmblüter wirkt es nur schwach oder gar nicht giftig.

Das saure Sulfat, $(C_8H_{15}N)H_2SO_4$, ist, wie erwähnt, in absolutem Alkohol schwer, in Wasser leicht löslich und reagirt sauer.

Das Hydrochlorid ist zerfliesslich. Das Hydrojodid, $C_8H_{15}N.HJ + {}^1/_2H_2O$, krystallisirt aus heissem Wasser in feinen, glänzenden Blättchen, welche bei 230° schmelzen.

Das Platinsalz, $(C_8H_{15}N.HCl)_2PtCl_4 + 2H_2O$, fällt als amorpher, hellgelber Niederschlag aus, der in heissem Wasser schwer, in verdünnter Salzsäure leichter löslich ist. Die durch Umkrystallisiren erhaltenen Krystalle gehören dem rhombischen System an.

Das Goldsalz bildet gelbe, bei 189° schmelzende Kryställchen.

Eine charakteristische Verbindung stellt das Quecksilberchloriddoppelsalz, $(C_8H_{15}N_2)_2.2HCl.HgCl_2$, dar, welches leicht in heissem, unlöslich in kaltem Wasser ist und ein weisses Krystallpulver bildet.

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. **21**, 1, 1922 (1888); **22**, 1, 1318 (1889). — [2]) Ber. d. landw. Inst. d. Univers. Halle *1880*, 11, S. 70. — [3]) Ann. Chem. Pharm. **225**, 377 (1884). — [4]) Ibid. **227**, 207 (1885). — [5]) Ibid. S. 220.

II. Die Basen der blauen und weissen Lupine.

Lupanin, $C_{15}H_{24}N_2O$.

(311) Im Jahre 1867 isolirte Eichhorn[1]) aus den Samen der blauen Lupine (*Lupinus angustifolius*) einen Bitterstoff, welchem er den Namen Lupinin beilegte. Diese Bezeichnung wurde indess später für das eine der Alkaloide der gelben Lupine (s. S. 491) in Anspruch genommen. Daher nannte Hagen[2]), welcher die Samen der blauen Lupine von neuem untersuchte, das dabei erhaltene flüssige Alkaloid Lupanin; er ermittelte für die Base die Zusammensetzung $C_{15}H_{25}N_2O$. Da diese Formel mit dem Gesetze der paaren Atomzahlen nicht im Einklang steht, wurde das Lupanin von neuem von Siebert[3]) untersucht, welcher seine Zusammensetzung zu $C_{15}H_{24}N_2O$ endgültig feststellte.

Fast gleichzeitig hatte Soldaini[4]) aus der weissen Lupine (*Lupinus albus*) durch Behandlung des eingedampften, wässerigen Extractes mit Kalk und Ausziehen der Masse mit Petroläther, zwei isomere Alkaloide isolirt, welche die Zusammensetzung $C_{15}H_{24}N_2O$ des Lupanins zeigten. Das eine war fest, das andere flüssig. Die flüssige Base zeigte sich nun mit dem Lupanin von Hagen und Siebert identisch. Die Alkaloide der weissen Lupine wurden später von Soldaini[5]) genau untersucht. Es gelang ihm auch, die flüssige Base krystallisirt und zwar in Form sehr zerfliesslicher Krystalle zu erhalten. Ausserdem wies er nach, dass die beiden Basen einsäurig sind und dass nur das eine Stickstoffatom tertiär gebunden vorkommt. Lupinin und Lupinidin sind in der blauen und weissen Lupine nicht vorhanden.

Später nahm Davis[6]) die Untersuchung der Basen der weissen und blauen Lupine auf. Er bestätigte die Identität der Base aus der blauen Lupine, welche in reinem Zustande fest (Schmelzp. 44°) und nicht hygroskopisch ist, mit dem einen Alkaloide (der flüssigen Base Soldaini's) der weissen Lupine. Beide zeigen die gleiche Rechtsdrehung und stellen nach ihm die d-Form des Lupanins dar. Das von Soldaini entdeckte feste Alkaloid (Schmelzp. 99°) der weissen Lupine ist dagegen die inactive Modification derselben Base. Vermittelst seines Rhodanats lässt es sich eigenthümlicher Weise in die beiden optisch activen Componenten spalten, welche bei 44° schmelzen und, in gleichen Mengen wieder zusammengebracht, die bei 99° schmelzende inactive Base wieder regeneriren.

Physiologisch wirkt das i- und d-Lupanin nach Soldaini[7]) ähn-

---

[1]) Nobbe's Versuchsstat. *1867*, S. 272. — [2]) Ann. Chem. Pharm. **230**, 367 (1885). — [3]) Inaug.-Dissert., Marburg 1891, S. 23; Chem. Centralbl. *1892*, I, S. 88. — [4]) Ibid. S. 442. — [5]) Ibid. *1893*, II, S. 276, 372; *1894*, II, S. 788; *1895*, II, S. 162, 163. — [6]) Ibid. *1896*, I, S. 708; *1897*, I, S. 1232. — [7]) Ibid. *1893*, II, S. 277.

lich. Beim Frosch tritt Verringerung der Zahl der Herzschläge und Aufhebung der Beweglichkeit ein.

(312) Zur Abscheidung und Trennung der beiden Basen verfährt man nach Davis in folgender Weise. Die bei 100° getrockneten und gepulverten Samen der weissen Lupine werden mit 95 procentigem Alkohol, welcher 1 Proc. Chlorwasserstoff enthält, übergossen und drei Tage macerirt. Diese Operation wird so oft wiederholt, bis alles Alkaloid extrahirt worden ist. Nach Abdestilliren und Eindampfen der Lösung befreit man das braune, syrupförmige Extract durch Versetzen mit dem dreifachen Volumen Wasser und Erhitzen auf dem Wasserbade von Fetten, filtrirt letztere ab, neutralisirt das Filtrat nahezu mit Wasser, dampft wieder auf ein kleines Volumen ein und filtrirt von neuem. Der so gewonnene klare, gelblichbraune Extract wird mit starker Natronlauge (50 Proc.) alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Abdestilliren des letzteren hinterbleiben die Alkaloide als braune, bitter schmeckende und stechend riechende Flüssigkeit. Behufs Trennung derselben wird die Flüssigkeit mit Salzsäure schwach angesäuert und zu einem dicken Syrup eingedampft. Bei ruhigem Stehen scheidet sich das salzsaure Salz des d-Lupanins ab, von welchem noch mehr durch Eindampfen und Krystallisirenlassen erhalten wird. Die nicht weiter krystallisirende Mutterlauge enthält das Salz der inactiven Base. Aus den Hydrochloriden werden dann die freien Alkaloide abgeschieden.

Zur Darstellung des i-Lupanins wird das flüssige Hydrochlorid mit überschüssiger 50 proc. Natronlauge versetzt, mehrmals mit warmem Aether extrahirt und die Aetherlösungen noch warm abgetrennt. Der von Aether befreite Extract wird dann mit Petroläther erhitzt und die Lösung in Schalen verdunstet. Man krystallisirt die erhaltenen weissen Nadeln aus Petroläther um. Das d-Lupanin scheidet sich aus der concentrirten Lösung des salzsauren Salzes auf Zusatz von Soda als farbloses Oel ab, welches bald zu feinen, seideglänzenden Nadeln erstarrt.

(313) i-Lupanin, $C_{15}H_{24}N_2O$, scheidet sich aus Petroläther in monoklinen Nadeln ab, welche bei 99° schmelzen und stark alkalisch reagiren. Es ist leicht löslich in Wasser, Alkohol, Aether, Chloroform und Petroläther.

Lupanin erwies sich als sehr beständig. Weder concentrirte Salzsäure noch Alkalien greifen es beim Erhitzen an. Beim Glühen mit Natronkalk oder Schmelzen mit Kali entweicht Ammoniak und es entsteht eine Base C_6H_7N (?).

Das Jodmethylat der inactiven Base, $C_{15}H_{24}N_2O.CH_3J$, bildet farblose, in Wasser leicht lösliche Krystalle, die bei 239 bis 240° unter Zersetzung schmelzen (Davis).

Das Hydrochlorid hat die Zusammensetzung $C_{15}H_{24}N_2O.HCl + 2H_2O$ und schmilzt bei 124 bis 125° (Soldaini). Das Hydrojodid krystallisirt ebenfalls mit 2 Mol. Wasser und schmilzt, bei 100° getrocknet, bei 184 bis 185°.

Das Goldsalz, $(C_{15}H_{24}N_2O.HCl)AuCl_3$, zeigt den Schmelzp. 177 bis 178°.

Wie schon erwähnt, ist das Rhodanat der inactiven Base, welchem die Zusammensetzung $C_{15}H_{24}N_2O.HSCN$ zukommt, ein Gemenge der Rhodanate der beiden activen Componenten (Davis). Von den letztgenannten bildet das d-Lupaninrhodanid hellgelbe, bei 189 bis 190° schmelzende Krystalle und ist rechtsdrehend ($[\alpha]_D = + 47{,}1°$), das l-Lupaninrhodanid farblose Krystalle, die bei 188 bis 189° schmelzen und linksdrehend sind ($[\alpha]_D = - 47{,}1°$).

(314) d-Lupanin kommt, wie einleitend angegeben wurde, als einziges Alkaloid der blauen Lupine vor und begleitet das i-Lupanin in den Samen von *Lupinus albus*. Seine Abscheidung von jenem wurde oben angegeben.

d-Lupanin bildet weisse, seideglänzende Nadeln vom Schmelzpunkt 44°, welche alkalisch reagiren und nicht flüchtig sind. Die Salze sind leichter krystallisirbar und schwieriger löslich, wie die der inactiven Base.

Das Hydrochlorid, $C_{15}H_{24}N_2O.HCl + 2H_2O$, scheidet sich aus Wasser in langen rhombischen Krystallen ab, welche bei 127° schmelzen. Das Hydrobromid hat die analoge Zusammensetzung und schmilzt bei 111 bis 112°.

Das Jodmethylat, $C_{15}H_{24}N_2O.CH_3J$, ist in Wasser leicht löslich und krystallisirt aus 95 proc. Alkohol in glänzenden, bei 239 bis 241° schmelzenden Krystallen.

Da die Base beim Schmelzen mit Kali nur Ammoniak entwickelt, so enthält sie kein an Stickstoff gebundenes Methyl. Beim Erhitzen mit Salzsäure wird kein Methyl entbunden, wodurch das Vorhandensein von Methoxylgruppen ausgeschlossen ist. Auch besitzt sie keine reducirenden Eigenschaften und reagirt weder mit Phenylhydrazin noch mit Hydroxylamin. Sie ist demnach kein Aldehyd resp. Keton (Soldaini). Da Acetylchlorid nicht unter Acetylirung reagirt, so ist auch kein Hydroxyl vorhanden. Es scheint demnach der Sauerstoff des Lupanins in ätherartiger Bindung vorhanden zu sein.

Schon Soldaini[1]) hat beobachtet, dass sich die Base durch Einwirkung von Brom in zwei Gruppen spaltet, von denen die eine acht, die zweite sieben Atome Kohlenstoff enthält. Dieser Befund wurde von Davis[2]) bestätigt. Er erhielt durch Versetzen einer alkoholischen

[1]) Chem. Centralbl. *1893*, II, S. 372. — [2]) Ibid. *1897*, I, S. 1233; vergl. dagegen Callsen, ibid. *1900*, I, S. 139.

Lösung des d-Lupaninhydrochlorids mit gekühlter, alkoholischer Bromlösung das Perbromid einer Base, $C_8H_{15}NO$, dessen Hydrobromid bei 223 bis 224° schmilzt. Dieselbe enthält ein Hydroxyl, da sie eine Acetylverbindung mit Acetylchlorid giebt. Die Mutterlauge des zuerst abgeschiedenen Perbromids enthält eine zweite Base, $C_7H_{11}NO$, welche ebenfalls eine Hydroxylgruppe einschliesst. Das salzsaure d-Lupanin wird also durch Brom unter Wasseraufnahme in folgender Weise gespalten:

$$C_{15}H_{24}N_2O + H_2O = C_8H_{15}NO + C_7H_{11}NO.$$

Dem Lupanin kommt demnach folgende Formel zu:

$$C_8H_{14}N—O—C_7H_{10}N.$$

(315) l-Lupanin. Diese zweite Componente des inactiven Lupanins wird aus dem l-Lupaninrhodanat (S. 496) durch heisse, gesättigte Sodalösung abgeschieden. Es krystallisirt schwieriger als d-Lupanin aus Petroläther in weissen, matten Krystallen, die bei 43 bis 44° schmelzen. Sein Goldsalz, $(C_{15}H_{24}N_2O.HCl)AuCl_3$, schmilzt bei 188 bis 189° unter Zersetzung (Davis [1]).

Nach Schmidt [2]) enthält auch die perennirende Lupine (*Lupinus polyphyllus perennis*), neben anderen noch unbekannten Alkaloiden als hauptsächlichen Bestandtheil d-Lupanin. Verschiedene, zu gärtnerischen Zwecken dienende Lupinenarten, wie *Lupinus affinis*, *L. Cruikshanksi*, *L. Moritzianus*, *L. mutabilis* und *L. pubescens* enthalten ebenfalls Lupanin (Gerhard).

B. Eserin oder Physostigmin, $C_{15}H_{21}N_3O_2$.

(316) Diese Base wurde im Jahre 1864 von Jobst und Hesse [3]) in der Calabar- oder Gottesgerichtsbohne (auch Esére oder Spaltnuss genannt) aufgefunden, dem Samen der in Ober-Guinea wachsenden *Physostigma venenosum*. Sie tritt nur in den Cotyledonen der Pflanze auf. Nach Holmes [4]) kommt die Base auch in den Samen von *Mucuna cylindrosperma*, einer mehr cylinderförmigen Art der Calabarbohne vor. Die obige Formel wurde für die Base von Hesse [5]) festgestellt. Das von ihm dargestellte Alkaloid war amorph. Vée [6]), welcher für die Base den Namen Eserin vorschlug, erhielt sie zuerst in krystallinischer Form, was von Hesse [7]) bezweifelt, aber von Petit und Polonowsky [8]), sowie von Orloff [9]) bestätigt worden ist.

[1]) Chem. Centralbl. *1897*, I, S. 1233. — [2]) Ibid. S. 1232; Gerhard, ibid. *1897*, II, S. 554; Callsen, ibid. *1900*, I, S. 138. — [3]) Ann. Chem. Pharm. **129**, 115 (1864). — [4]) Pharm. Journ. Trans. [3] **9**, 913. — [5]) Ann. Chem. Pharm. **141**, 82 (1867). — [6]) Jahresber. *1865*, S. 456. — [7]) Pharm. Zeit. *1877*, S. 177. — [8]) Bull. soc. chim. [3] **9**, 1008 (1893). — [9]) Chem. Centralbl. *1897*, I, S. 1214.

Zur Isolirung der Base wird der frisch bereitete alkoholische Extract der Bohnen mit überschüssiger Sodalösung vermischt und mit Aether ausgeschüttelt. Sehr verdünnte Schwefelsäure entnimmt der ätherischen Lösung das Alkaloid, welches wieder mit Natriumbicarbonat abgeschieden und in Aether aufgenommen wird (Hesse). Wird der daraus beim Verdunsten erhaltene Rückstand in verdünnter Säure aufgenommen, mit Bleiacetat gefällt und aus dem Filtrate das Alkaloid, nach Uebersättigung mit Natriumbicarbonat, mit Aether ausgeschüttelt, so erhält man beim freiwilligen Verdunsten Krystallkrusten von Eserin (Vée), welche aus Benzol umkrystallisirt, in reinem Zustande auftreten (Petit und Polonowsky). Krystalle des Alkaloids erhält man auch, wenn man die Sulfatlösung mit Ammoniak fällt, und den Niederschlag unter zeitweiligem Umschütteln mit der Flüssigkeit in Berührung lässt (Orloff).

(317) Eserin krystallisirt aus Benzol, beim freiwilligen Verdunsten desselben, in grossen, bei 105 bis 106° schmelzenden Krystallen. Die Base ist linksdrehend und reagirt stark alkalisch. Sie ist geschmacklos, löst sich etwas schwierig in Wasser, leicht in Alkohol, Aether, Chloroform, Benzol und Schwefelkohlenstoff.

Concentrirte Schwefelsäure löst die Base mit gelber, concentrirte Salpetersäure ebenfalls mit gelber Farbe, welche bald in Olivengrün übergeht. Wird die Base mit verdünnter Schwefelsäure neutralisirt und die Lösung, nach Zusatz von überschüssigem Ammoniak, auf dem Wasserbade erwärmt, so färbt sie sich successive roth, rothgelb, grün und blau; beim Verdampfen bleibt ein krystallisirter, blauer Farbstoff zurück (Petit[1]).

Eserin ist ein stark giftiger Körper. Es wirkt direct lähmend auf das centrale Nervensystem, und zwar auf das Gehirn früher als auf das Rückenmark. Lätale Dosen tödten unter Lähmung des respiratorischen Centrums. Ausserdem bringt Eserin locale Affection der Iris in Form einer anhaltenden Verkleinerung der Pupille (*Myosis*) hervor, was zur Erkennung des Alkaloids dienen kann. Es findet in der Augenheilkunde Verwendung.

Die Salze des Eserins sind wegen ihrer leichten Zersetzlichkeit im allgemeinen nicht krystallisirt erhalten worden. Eine Ausnahme bilden folgende:

Das Quecksilberjodiddoppelsalz, $C_{15}H_{21}N_3O_2 . HJ . HgJ_2$, wird auf Zusatz von Kaliumquecksilberjodid als röthlichweisser Niederschlag erhalten, welcher aus Alkohol in kleinen Prismen krystallisirt und bei 70° schmilzt.

Das Benzoat, $C_{15}H_{21}N_3O_2 . C_7H_6O_2$, bildet aus Aether kleine Prismen, die bei 115 bis 116° schmelzen und in 4 Thln. Wasser bei 18° löslich sind. Auch das Salicylat und m-Kresotinat (Schmelzp. 156 bis 157°) sind bekannt.

[1]) Compt. rend. 72, 569 (1871).

Nach Petit und Polonowsky tritt Eserin mit Methyljodid zu dem Jodmethylat, $C_{15}H_{21}N_3O_2 . CH_3J$, zusammen, welches zerfliessliche Prismen bildet. Das Eserin scheint eine Hydroxyl- resp. Iminogruppe zu enthalten, da es mit Essigsäure- und Benzoësäureanhydrid reagirt. Bei der Destillation mit Zinkstaub oder Kali tritt Methylamin neben einer anderen Base auf. Die letzterwähnten Forscher nehmen an, dass Eserin eine einsäurige tertiäre Base ist, welche die Gruppe $N.CH_3$ enthält. Nur eines der drei Stickstoffatome ertheilt der Base basische Eigenschaften; ein Sauerstoffatom ist in Carbonylbindung vorhanden, nicht aber in der Ketoform, da die Base mit Phenylhydrazin nicht reagirt.

C. Anagyrin, $C_{15}H_{22}N_2O$.

(318) Im Jahre 1885 isolirten Hardy und Gallois [1]) aus den Samen von *Anagyris foetida* eine Base, Anagyrin, für welche sie die Zusammensetzung $C_{14}H_{18}N_2O_2$ ermittelten [2]). Inzwischen hatte auch Reale [3]), ohne von der erwähnten Arbeit Kenntniss zu haben, aus der Droge eine Base abgeschieden, deren Zusammensetzung zu $C_{11}H_{34}NO_8$ festgestellt wurde. Später wiesen Parthiel und Spasski [4]) nach, dass die Samen aus *Anagyris foetida* Cytisin (S. 156) und ein zweites Alkaloid enthalten, welches als unlösliches Quecksilberdoppelsalz isolirt und als Anagyrin bezeichnet wurde. Klostermann [5]) ermittelte für dieses Anagyrin die Zusammensetzung $C_{15}H_{22}N_2O$.

Nach dem von Parthiel und Spasski angewandten und von Klostermann modificirten Verfahren werden die Basen in der Art isolirt, dass die gepulverten Samen mit 60 proc. Alkohol, welcher Essigsäure enthält, extrahirt werden. Das Extract wird nach Abdestilliren des Alkohols in Wasser aufgenommen, die filtrirte Lösung mit Bleiessig gefällt, der Niederschlag mit Schwefelwasserstoff zerlegt und das so erhaltene Rohalkaloid in salzsäurehaltigem Wasser aufgenommen und mit Quecksilberchlorid gefällt. Der Niederschlag ist das Doppelsalz des Anagyrins, während die Lösung ein Quecksilberdoppelsalz des Cytisins enthält. Das Anagyrinquecksilberdoppelsalz giebt beim Zerlegen mit Schwefelwasserstoff, Versetzen mit Alkali und Ausschütteln mit Aether die freie Base.

Anagyrin ist eine harzartige, amorphe Masse, welche nicht krystallisirt werden konnte und in Wasser, Alkohol und Aether löslich ist. Die wässerige Lösung zeigt Linksdrehung. Methylirungsversuche und andere von Klostermann ausgeführte Versuche zeigten, dass die Base bitertiär ist. Der genannte Forscher vermuthet, dass Anagyrin ein Butylcytisin ist.

[1]) Compt. rend. soc. biol. 1885, p. 391. — [2]) Compt. rend. **107**, 247 (1888). — [3]) Gazz. chim. ital. **17**, 325 (1887); Ber. deutsch. chem. Ges. **21**, Ref. 137; vergl. Hardy u. Gallois, ibid. **21**, Ref. 735 (1888). — [4]) Apoth.-Zeitg. **10**, 903 (1895); Chem. Centralbl. *1896*, I, S. 375. — [5]) Inaug.-Dissert., Marburg 1898; Chem. Centralbl. *1899*, I, S. 1130.

Durch Einwirkung von Brom auf das Hydrobromid des Anagyrins entsteht das Hydrobromid des Dibromanagyrins, $C_{15}H_{20}Br_2N_2O$. HBr, welches weisse, seidenglänzende, über 235° schmelzende Nadeln bildet.

Das Hydrochlorid des Anagyrins, $C_{15}H_{22}N_2O$. HCl + H_2O, krystallisirt in rhombischen Tafeln, welche die Drehung $[\alpha]_D = -142^0\,28'$ bei 1,814 zeigen.

Das Golddoppelsalz, $(C_{15}H_{22}N_2O$. HCl)$AuCl_3$, ist ein flockiger, krystallinischer Niederschlag vom Schmelzpunkt 210 bis 211°.

Das Jodmethylat, $C_{15}H_{22}N_2O$. CH_3J, krystallisirt aus Methylalkohol in schneeweissen Nadeln, welche oberhalb 235° schmelzen.

D. Vernin, $C_{16}H_{20}N_8O_8 + 3H_2O$.

(319) Dieser Körper, welcher ohne Zweifel mit den Xanthinbasen nahe verwandt ist, wurde von Schulze in Gemeinschaft mit seinen Mitarbeitern [1]) als ein weit verbreitetes Erzeugniss des Pflanzenorganismus aufgefunden. Neben Asparagin, Glutamin, Leucin, Guanin, Hypoxanthin und Adenin kommt Vernin vor in den jungen Pflanzentheilen von Wicken (*Vicia sativa*), des Rothklees (*Trifolium pratense*), in der Luzerne, in den Cotyledonen der Kürbiskeimlinge, im Mutterkorn, in den Blüthen von *Corylis avellana* und *Pinus sylvestris*, im Malz und daher auch in der Bierwürze (Ullik [2]), ferner in kleiner Menge im Runkelrübensafte (v. Lippmann [3]).

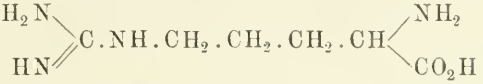
Vernin krystallisirt in feinen, glänzenden, kleinen Prismen, die in kaltem Wasser schwer, in siedendem leicht löslich, in Alkohol unlöslich sind. Verdünnte Mineralsäuren und Ammoniak lösen es leicht auf. Beim Kochen mit Salzsäure spaltet es Guanin ab.

Die Base bildet mit Mercurinitrat eine unlösliche Verbindung, welche zur Abscheidung derselben dient. Wird eine concentrirte, wässerige Verninlösung mit Silbernitrat gefällt, so scheidet sich die Verbindung $C_{16}H_{18}N_8O_8$. Ag_2 als gallertartiger, in Ammoniak löslicher Niederschlag ab.

(320) Ausser Vernin finden sich in den Wickensamen Vicin, $C_{28}H_{51}N_{11}O_{21}$ (?), und Convicin, $C_{10}H_{14}N_3O_7 + H_2O$ (?), welche von Ritthausen [4]) isolirt worden sind. Nach späteren Mittheilungen desselben Forschers scheinen Vicin und Convicin Glycoside zu sein und werden demnach später unter den Glucoalkaloiden behandelt.

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 9, 420 (1885); Schulze und Bosshard, ibid. 10, 80 (1886); Schulze u. Planta, ibid. 10, 326 (1886); Journ. f. prakt. Chem. [2] 32, 433 (1885). — [2]) Chem. Centralbl. *1887*, S. 828. — [3]) Ber. deutsch. chem. Ges. 29, III, 2653 (1896). — [4]) Journ. prakt. Chem. [2] 24, 202 (1881); 29, 359 (1884).

Das in den Cotyledonen etiolirter Lupinensamen von Schulze und Steiger [1]) entdeckte Arginin, $C_{16}H_{14}N_4O_2$, welches auch bei hydrolytischer Spaltung von Hornsubstanz und anderen Proteïnsubstanzen entsteht (Hedin [2]), hat sich als folgendes Guanidinderivat der α,δ-Diaminovaleriansäure:



erwiesen (Schulze und Winterstein [3]) und gehört demnach zur aliphatischen Reihe.

Auch das Angelin, $C_{10}H_{13}NO_3$, welches in der *Papilionacea Ferreirera spectabilis* vorkommt und welches nach Hiller-Bombien [4]) mit dem in *Geoffroya Surinamensis* aufgefundenen Surinamin oder Geoffroyin, mit dem in *Andira inermis* vorkommenden Andirin, sowie mit dem Ratanhin, welches in der Wurzelrinde von *Krameria triandra* (Peru) und in *Ferreirera spectabilis* (Brasilien) vorkommt, identisch ist, enthält den Stickstoff in aliphatischer Bindung und stellt Methyltyrosin, $C_9H_{10}(CH_3)NO_3$, dar (Hiller-Bombien).

E. Erythrophleïn, $C_{28}H_{43}NO_7$.

(321) Im Anschluss an die oben behandelten Basen sei hier das von Gallois und Hardy [5]) 1876 in der Sassyrarinde von *Erythrophleum guineense*, welche die Eingeborenen zum Vergiften der Pfeile benutzen, aufgefundene Alkaloid obigen Namens aufgenommen. Nach einer späteren Untersuchung von Harnack [6]) soll der Base die Zusammensetzung $C_{28}H_{43}NO_7$ oder $C_{28}H_{45}NO_7$ zukommen.

Das freie Erythrophleïn ist ein hellgelbes, amorphes Pulver und zeigt starke, digitalinähnliche Giftwirkung. Es löst sich leicht in Alkohol und Aether, ist aber in Petroleumäther und Benzin unlöslich. Durch Erhitzen mit concentrirter Salzsäure im Rohre wird es unter Hydrolyse in Methylamin und eine stickstofffreie Säure, die Erythrophleïnsäure, gespalten, welche amorph ist und nach der Formel $C_{27}H_{40}O_8$ oder $C_{27}H_{42}O_8$ zusammengesetzt sein soll.

F. Paucin, $C_{27}H_{39}N_5O_5 + 6^1/_2\,H_2O$.

(322) Als Paucin bezeichnete E. Merck [7]) den giftigen Bestandtheil der Pauçonüsse, der Früchte der im Kongogebiete einheimischen

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. **19**, I, 1177 (1886); **24**, II, 2701 (1891); **29**, I, 354 (1896); vergl. Lippmann, ibid. **29**, III, 2651 (1896); Gulewitsch, Centralbl. 1899, II, S. 121, 257. — [2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**, 186 (1894); **21**, 155 (1895). — [3]) Chem. Centralbl. *1900*, I, S. 20. — [4]) Arch. Pharm. **230**, 513 (1892); Chem. Centralbl. *1893*, I, S. 36. — [5]) Bull. soc. chim. **26**, 39 (1876). — [6]) Chem. Centralbl. 1897, I, S. 301. — [7]) E. Mercks Jahresber. 1894, S. 11; Chem. Centralbl. 1895, I, S. 434.

Pentaclethra macrophylla (Familie *Mimoseae*), auch „la graine d'Owala" genannt.

Paucin krystallisirt in gelben Blättchen, die in Wasser löslich, in Aether und Chloroform unlöslich sind und bei 126° schmelzen. Beim Kochen mit concentrirter Kalilauge oder beim Erhitzen mit Salzsäure im Rohre wird Dimethylamin abgespalten.

Das Hydrochlorid, $C_{27}H_{39}N_5O_5 . 2\,HCl + 6\,H_2O$, schmilzt bei 245 bis 247°.

Das Platinsalz, $(C_{27}H_{39}N_5O_5 . 2\,HCl)PtCl_4 + 6\,H_2O$, ist ein braunrother, krystallinischer Niederschlag vom Schmelzpunkt 145°.

Das Pikrat bildet granatrothe Prismen, welche bei 220° schmelzen.

G. Matrin, $C_{15}H_{24}N_2O$.

(323) In der Wurzel von *Sophora angustifolia*, einer ostindischen *Leguminose*, welche in China Kusham oder Kuisin, in Japan Matari genannt wird, wurde von Nagai eine als Matrin bezeichnete Base entdeckt, für welche die Zusammensetzung $C_{15}H_{24}N_2O$ ermittelt wurde und welche demnach mit Lupanin isomer wäre.

Matrin ist nach Plugge[1]) in Wasser leicht löslich und rechtsdrehend. Aus der Lösung des salzsauren Salzes fällen Bromwasser, Quecksilberchlorid, Platin- und Goldchlorid, sowie Kaliumferrocyanid krystallisirende Verbindungen aus.

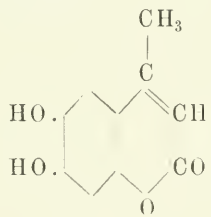
[1]) Arch. Pharm. 233, 441 (1895); Chem. Centralbl. 1895, II, S. 827.

10. Alkaloide der Familie Loganiaceae.

Gelsemiumalkaloide.

(324) Die Wurzel des gelben Jasmins (*Gelsemium sempervirens*), welcher in Nordamerika und besonders im Staate Virginien vorkommt, früher besonders als Antirheumaticum, Antipyreticum und Antineuralgicum angewandt, ist jetzt von den modernen Heilmitteln in den Hintergrund gedrängt worden.

Die erste Untersuchung über die Wurzel wurde im Jahre 1870 von Wormley [1]) ausgeführt. Neben einer Säure, der Gelseminsäure, welche neulich von E. Schmidt [2]) als β-Methyläsculetin oder β-Methyl-4,5-dioxycumarin von der Formel



charakterisirt worden ist, fand er darin ein giftiges Alkaloid, dem er den Namen Gelsemin beilegte. Sonnenschein [3]) untersuchte diese Base später und legte ihr die Formel $C_{22}H_{38}N_2O_4$ bei, welche von Gerrard [4]) in $C_{24}H_{28}N_2O_4$ verändert wurde. Derselbe Forscher beschreibt, im Gegensatz zu den früheren Angaben, die Base als krystalline Substanz, welche krystallisirte Salze liefert. Durch eine Arbeit von Thompson [5]) erfuhr die Kenntniss der Gelsemiumwurzel insofern eine Erweiterung, als es ihm gelang, darin neben dem Gelsemin eine nicht krystallisirte, als Gelseminin bezeichnete Base nachzuweisen, welche als amorphe, harzige, stark basische Masse beschrieben wurde, deren Salze auch harzartig waren. Die beiden Basen wurden auf Grund der verschiedenen Löslichkeit der salzsauren Salze getrennt.

[1]) Jahresber. *1870*, 884. — [2]) Chem. Centralbl. *1898*, II, 635. — [3]) Ber. deutsch. chem. Ges. 9, I, 1182 (1876). — [4]) Jahresber. *1883*, 1354. — [5]) Ibid. *1887*, 2218.

Cushny[1]) veröffentlichte 1892 eine Untersuchung über die wirksamen Bestandtheile des *Gelsemium sempervirens* und isolirte die beiden Basen in der Weise, dass die Hydrochloride in verdünntem Alkohol gelöst und mit Aether fractionirt gefällt wurden. Das krystallinische Hydrochlorid, welches nach der Bezeichnungsweise Gerrard's und Thompson's dem Gelsemin zukommt, ist in Aetheralkohol weniger löslich, als das Salz des amorphen Alkaloids, des Gelseminins.

(325) In Betreff der Nomenclatur der Basen sei hier daran erinnert, dass sich in Deutschland die entgegengesetzte Bezeichnung[2]) eingebügert hat, indem die, wenigstens gegenüber Warmblütern (vergl. unten) fast ungiftige, krystallisirte Salze liefernde Base Gelseminin, die stark giftige, amorphe, dagegen Gelsemin genannt wird. Im folgenden wird die ältere, noch in England übliche Bezeichnung beibehalten.

Für Gelsemin stellte Cushny die Formel $C_{49}H_{63}N_3O_{14}$, für Gelseminin die Formel $C_{42}H_{47}N_3O_{14}$ auf.

Kurz nach der ersten Veröffentlichung Cushny's wurde eine Untersuchung über ein Handelspräparat von Gelsemin seitens Spiegel's[3]) ausgeführt. Er stellte die Base in reinem Zustande dar und gewann aus derselben mehrere gut krystallisirende Salze. Seine Analysen lassen sich mit der Formel Gerrard's, $C_{24}H_{28}N_2O_4$, vereinbaren, ausserdem kommt die Formel $C_{22}H_{26}N_2O_3$ in Betracht; Spiegel wendet die frühere an, während die definitive Entscheidung einer künftigen Untersuchung der Spaltungsproducte überlassen wird. Spiegel constatirt, dass aus Gelsemin beim Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure kein Methoxylmethyl abgespalten wird, dass durch Phenylhydrazin keine Carbonylgruppe angezeigt wird und dass die Base mit 1 Mol. Methyljodid ein Jodmethylat liefert, wodurch die tertiäre Natur des betheiligten Stickstoffatoms angezeigt wird. Bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat wird u. a. eine stickstoffhaltige Säure gebildet, deren Zusammensetzung der Formel $C_{17}H_{20}N_3O_8$ annähernd entspricht.

Da die Angaben Cushny's über die Zusammensetzung des Gelsemins mit denen von Spiegel nicht übereinstimmten, veranlasste der Letztgenannte Goeldner[4]), eine erneute Untersuchung dieser Base auszuführen. Es gelang auch Goeldner, das Gelsemin krystallinisch zu erhalten; der Schmelzpunkt wird zu 160° angegeben. Die Analysen, besonders die der Salze, stimmen besser mit der zweiten eventuellen Formel Spiegel's, $C_{22}H_{26}N_2O_3$, überein. Die abweichenden Resultate Cushny's sind nach Goeldner auf einen Krystallwassergehalt einiger

[1]) Chem. Centralbl. *1893*, I, 269; Ber. deutsch. chem. Ges. **26**, II, 1725 (1893). — [2]) Die davon herrührende Verwirrung hat sich z. B. in dem Handbuche von Beilstein, 3. Aufl., Bd. III, S. 884, dadurch kundgegeben, dass eine und dieselbe Base theils als Gelsemin, theils als Gelseminin beschrieben wird. — [3]) Ber. deutsch. chem. Ges. **26**, I, 1054 (1893). — [4]) Inaug.-Diss., Berlin 1895; Chem. Centralbl. *1896*, I, 111.

von Ersterem untersuchten Präparate zurückzuführen. Durch Destillation des Jodmethylats mit Kali entstehen neben einander sowohl sauerstofffreie wie sauerstoffhaltige Basen, unter denen hydrirte Chinoline vorhanden sein sollen. Durch die Bildung einer Monoacetyl- und einer Monobenzoylverbindung scheint das Vorkommen einer Hydroxylgruppe im Gelsemin angezeigt. Bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat entsteht in geringer Ausbeute eine Säure $C_{18}H_{19}N_2O_9$.

Gelsemin, $C_{22}H_{26}N_2O_3$ [1]).

(326) Die Base krystallisirt aus der Lösung in Benzol, wenn diese langsam verdunstet, in zarten, seidenglänzenden Nadeln, die rosettenförmig zusammengelagert sind und bei 160° schmelzen. Die durch Fällung erhaltene, im Exsiccator getrocknete Base enthält wahrscheinlich noch gebundenes Wasser, da sie zuerst gegen 100° schmilzt, bis 130 bis 140° zähflüssig bleibt und dann erst bei ca. 160° klar geschmolzen ist (Goeldner). Die Fällung aus den Lösungen der Salze erfolgt durch freie und kohlensaure Alkalien, sowie durch Ammoniak; dabei ist ein Ueberschuss des Fällungsmittels zu vermeiden, da die Base darin löslich ist (Spiegel).

Aus seinen Lösungen wird das Gelsemin durch Kaliumquecksilberjodid, Pikrinsäure, Jodjodkalium, phosphorwolframsaures Natrium und Gerbsäure gefällt. Fehling'sche Lösung wird selbst beim Kochen nicht reducirt. In concentrirter Schwefelsäure löst sich Gelsemin farblos auf, durch ein Kryställchen Kaliumbichromat wird aber zuerst ein hellrother, dann braunrother und zuletzt in intensives Grün übergehender Streifen erzeugt. Seine Lösung in concentrirter Salpetersäure färbt sich beim Erwärmen röthlich, nach einiger Zeit dunkelgrün. Schwefelsäure und Mangansuperoxyd erzeugt zunächst eine schön weinrothe Färbung, die an Intensität zunimmt und nach längerer Zeit einzelne, zerstreut liegende Punkte aufweist.

Gelsemin bewirkt bei Fröschen nach Art des Strychnins Krämpfe, und später, wie das Curarin, eine Lähmung der Endigungen der motorischen Nerven. Von Strychnin unterscheidet es sich dadurch, dass grössere Dosen nöthig sind und dass die Curarinwirkung rascher eintritt. Gegen Warmblüter ist dagegen die Giftigkeit eine viel geringere, indem 0,5 g Gelsemin keine Wirkung bei Kaninchen ausübt. Gelsemin gehört zu der pharmakologischen Gruppe des Strychnins (Cushny).

Das salzsaure Salz, $C_{22}H_{26}N_2O_3 . HCl$, lässt sich aus der concentrirten alkoholischen Lösung durch Zusatz von concentrirter Salzsäure fast vollständig als weisse Fällung abscheiden. Zur Umkrystallisation löst man sie in möglichst wenig Wasser, setzt Alkohol (4 Vol.)

[1]) Betreffend die Nomenclatur vergl. oben S. 504.

und schliesslich Aether (5 Vol.) hinzu. Beim Stehen scheidet sich das Salz in stark glänzenden Prismen aus, die oberhalb 330° schmelzen. Das Platinsalz ist leicht löslich und zersetzlich, das Goldsalz ein brauner amorpher Niederschlag.

Das Nitrat, $C_{22}H_{26}N_2O_3.HNO_3$, ist schwer löslich in Wasser und leicht krystallisirbar. Es wird von heissem Alkohol schwierig aufgenommen. Die Lösung scheidet das Salz beim Erkalten nur langsam in schön ausgebildeten Octaëdern oder Tetraëdern ab, die bei 188° unter Zersetzung schmelzen.

Das Jodmethylat, $C_{22}H_{26}N_2O_3.CH_3J + 2H_2O$, entsteht beim Erwärmen einer alkoholischen Lösung der Base mit Jodmethyl im Wasserbade. Aus Wasser umkrystallisirt, bildet es glänzende, tafelförmige, bei 286° schmelzende Krystalle. Kalilauge bewirkt bei gewöhnlicher Temperatur keine Zersetzung, woraus folgt, dass Gelsemin eine tertiäre Base ist. Beim Erhitzen tritt indess Spaltung ein, wobei verschiedene Basen entstehen.

Gelseminin.

(327) Wie schon eingangs erwähnt, hat Cushny[1]) für diese Base die Formel $C_{42}H_{47}N_3O_{14}$ angegeben, die indess der Bestätigung bedarf, da die Reinheit resp. Einheitlichkeit der untersuchten Substanz fraglich ist. Gelseminin wird von ihm als gänzlich amorphe, farblose, stark alkalisch reagirende, in Wasser unlösliche, in Alkohol, Aether und Chloroform lösliche Masse beschrieben. Die Salze sind leicht löslich und stellen gelbliche, amorphe Körper dar. Schwefelsäure giebt eine gelbliche, Salpetersäure eine grüne Färbung. Schwefelsäure und Oxydationsmittel erzeugen violette Färbungen, die mit der Zeit grünlich werden.

Die Base ist sehr giftig und übt im Gegensatz zu Gelsemin auch bei Warmblütern eine kräftige Wirkung aus, bei denen sie sehr bald Respirationsstillstand herbeiführt. Eine Dosis von 0,001 g genügt, um ein Kaninchen von 2 kg Körpergewicht zu tödten. Die allgemeinen Vergiftungssymptome erstrecken sich auf Veränderungen der Athembewegungen, auf eine Lähmung des Centralnervensystems, die ohne vorherige Erregung eintritt und vom Gehirn zum Rückenmark fortschreitet, und auf eine curarinähnliche Lähmung der Endigungen der motorischen Nerven. Gelsemin übt auch eine starke Wirkung auf die Pupille, die als eine Erweiterung und Accomodationslähmung auftritt. Das Alkaloid gehört zu der pharmakologischen Gruppe des Coniins.

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 26, II, 1725 (1893); Chem. Centralbl. *1893*, I, 269.

11. Basen der Familie Papaveraceae.

A. Alkaloide des Schöllkrauts.

(328) In dem der Familie *Papaveraceae* angehörigen Schöllkraut (*Chelidonium majus*) entdeckte Godefroy[1]) 1824 das Chelidonin und Probst[2]), welcher im Jahre 1839 diese Base näher untersuchte, das Chelerythrin. E. Merck[3]) isolirte aus der Pflanze drei weitere Basen, die von E. Schmidt als von den anderen verschieden erkannt und von Selle[4]) untersucht wurden. Von denselben waren zwei, das α- und das β-Homochelidonin neu und das dritte mit dem von O. Hesse[5]) im Opium entdeckten Protopin identisch, welches nach Eykman[6]) auch in der Wurzel von *Macleya cordata* vorkommt und von ihm Macleyin genannnt wurde. Den fünf in der Wurzel von *Chelidonium majus* vorkommenden Basen wird, wie später an betreffender Stelle angegeben, zur Zeit folgende Zusammensetzung ertheilt:

Chelidonin . . . . . $C_{20}H_{19}NO_5 + H_2O$,
α-Homochelidonin . . $C_{21}H_{21}NO_5$,
β-Homochelidonin . . $C_{21}H_{21}NO_5$,
Protopin . . . . . $C_{20}H_{17}NO_5$,
Chelerythrin . . . . . $C_{21}H_{17}NO_4$.

Von diesen Basen finden sich das Chelerythrin, β-Homochelidonin und Protopin auch in der Wurzel der *Papaveracea Sanguinaria Canadensis*. Deshalb werden noch zwei weitere, aus derselben Pflanze abgeschiedene Alkaloide zusammen mit den obigen Basen des Schöllkrauts abgehandelt, nämlich:

Sanguinarin . . . . . $C_{20}H_{15}NO_4 + H_2O$ und
γ-Homochelidonin . . $C_{21}H_{21}NO_5$.

Das von Dana 1829 entdeckte[7]) Sanguinarin steht nämlich in naher Beziehung zu Chelerythrin, welches den Methyläther desselben

[1]) Journ. d. Pharm. **10**, 635 (1824). — [2]) Ann. Chem. Pharm. **29**, 120 (1839); **31**, 250 (1839). — [3]) Vergl. Chem. Centralbl. *1890*, II, S. 706. — [4]) Schmidt und Selle, Arch. Pharm. **228**, 441 (1890); Ber. deutsch. chem. Ges. **23**, Ref. 697; Chem. Centralbl. 1890, II, S. 705. — [5]) Ann. Chem. Pharm., Suppl. **8**, 318 (1872). — [6]) Rec. trav. chim. **3**, 182 (1884); Beilstein, Handb., 3. Aufl., III, S. 806. — [7]) Mag. f. Pharm. **23**, 125 (1829).

darstellt. γ-Homochelidonin wurde von König[1]) entdeckt; es zeigt sich mit dem isomeren β-Homochelidonin nahe verwandt.

Nach einer späteren Untersuchung von Murrill und Schlotterbeck[2]) enthält die oben genannte *Macleya cordata* ausser Protopin, welches $^2/_3$ der gesammten Alkaloidmenge ausmacht, Chelerythrin, β-Homochelidonin und vielleicht Spuren von Sanguinarin.

Chelidonin, $C_{20}H_{19}NO_5 + H_2O$.

(329) Diese Base wurde, wie erwähnt, zuerst von Godefroy[3]) 1824 in der Wurzel von *Chelidonium majus* aufgefunden und von Probst[4]), Will[5]) und Eykman[6]) näher untersucht. Will schlug für dieselbe die Formeln $C_{19}H_{17}N_3O_3$ resp. $C_{20}H_{19}N_3O_3$, Eykman dagegen eine der Formeln $C_{19}H_{17}NO_5$ oder $C_{20}H_{19}NO_5$ vor. Von diesen hat die letztgenannte die grösste Wahrscheinlichkeit für sich, da Schmidt und Selle[7]) für ein in einer anderen *Papaveracee*, dem *Stylophorum diphyllum*, vorkommendes, mit dem gewöhnlichen identisches Chelidonin (Stylophorin) die Zusammensetzung $C_{20}H_{19}NO_5 + H_2O$ ermittelten.

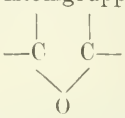
Zur Isolirung der Basen aus *Chelidonium majus* bedient man sich des folgenden von E. Schmidt und Selle[8]) angewandten Verfahrens. Die getrockneten und gepulverten Wurzeln werden mit essigsäurehaltigem Alkohol extrahirt, der Alkohol nach Zusatz von Wasser abdestillirt und eventuell ausgeschiedenes Harz entfernt. Die erhaltene Lösung wird mit Ammoniak versetzt, mit Chloroform ausgeschüttelt und die abgetrennte Chloroformlösung im Wasserbade abdestillirt. Den Rückstand behandelt man mit möglichst wenig salzsäurehaltigem Alkohol, wobei die Hydrochloride des Protopins und Chelidonins ungelöst bleiben resp. aus der Flüssigkeit beim Erkalten auskrystallisiren. Die alkoholische Lösung wird mit Wasser versetzt, der Alkohol abdestillirt, mit salzsäurehaltigem Wasser stark verdünnt, filtrirt und mit Ammoniak in Ueberschuss versetzt. Hierbei bleibt β-Homochelidonin in Lösung und wird durch Ausschütteln mit Chloroform gewonnen. Ausgefällt wird dagegen α-Homochelidonin und Chelerythrin. Letzteres kann nachher durch längeres Digeriren mit Aether gewonnen werden. Von Protopin lässt sich Chelidonin durch Behandlung mit Aether trennen, in welchem Chelidonin löslich ist; Protopin löst sich zwar auch, frisch gefällt, in Aether auf, scheidet sich aber bald in Warzen aus und ist dann in Aether sehr schwer löslich.

Das aus der ätherischen Lösung erhaltene rohe Chelidonin wird in möglichst wenig schwefelsäurehaltigem Wasser gelöst, die Lösung mit dem

[1]) Inaug.-Dissert., Marburg 1891, S. 48; König und Tietz, Arch. Pharm. 231, 145, 174 (1893); Chem. Centralbl. *1893*, I, S. 785, 983. — [2]) Ibid. *1900*, II, 387. — [3]) Journ. de Pharm. 10, 635 (1824). — [4]) Ann. Chem. Pharm. 29, 123 (1839). — [5]) Ibid. 35, 113 (1840). — [6]) Rec. trav. chim. 3, 182 (1884). — [7]) Arch. Pharm. 228, 96 (1890); Chem. Centralbl. *1890*, I, S. 589. — [8]) Arch. Pharm. 228, 441 (1890); Chem. Centralbl. *1890*, II, S. 706.

doppelten Volumen concentrirter Salzsäure gefällt und das abgeschiedene salzsaure Salz mit Ammoniak zerlegt. Die Behandlung mit Salzsäure und Ammoniak wird wiederholt, und die Base aus Essigsäure umkrystallisirt.

Chelidonin krystallisirt in glasglänzenden, monoklinen Tafeln oder in Nadeln, welche 1 Mol. Krystallwasser enthalten und in Wasser unlöslich, aber in Alkohol und Aether löslich sind. Es ist schwach giftig, und zwar ist es in physiologischer Hinsicht dem Morphin verwandt. Es schmeckt bitter und reagirt mit Lackmus alkalisch. Durch Oxydation mit Kaliumpermanganat wird es zu Oxalsäure und Methylamin oxydirt. Chelidonin enthält keine Methoxylgruppe. Sonst ist seine Constitution wenig bekannt. Der Umstand, dass die Base zusammen mit Chelidonsäure, welche die Atomgruppirung:



enthält, im Schöllkraut vorkommt, hat zu der wenig begründeten Annahme geführt, dass sie ein Oxazinderivat wäre, ähnlich wie Morphin und Mekonsäure, welche auch zusammen vorkommen, eine ähnliche Verwandtschaft im inneren Bau aufweisen [1]).

Beim Uebergiessen des Alkaloids mit einem Tropfen Guajactinctur und 0,5 ccm concentrirter Schwefelsäure (1,84 specif. Gew.) entsteht eine carminrothe Färbung [2]).

Das Hydrochlorid, $C_{20}H_{19}NO_5 . HCl$, bildet feine Krystalle, die sich in 325 Thln. Wasser von 18° lösen (Probst).

Das Nitrat, $C_{20}H_{19}NO_5 . HNO_3$, tritt in Säulen auf, die in Wasser schwer löslich sind.

Das Platinsalz, $(C_{20}H_{19}NO_5 . HCl)_2PtCl_4 + 2H_2O$, ist ein gelber flockiger Niederschlag, der allmählich körnig wird. Das Goldsalz, $(C_{20}H_{19}NO_5 . HCl)AuCl_3$, krystallisirt aus Alkohol in dunkelpurpurrothen Nädelchen (Henschke [3]).

Mit Aethyljodid tritt Chelidonin zu dem Jodmethylat, $C_{20}H_{19}NO_5 . C_2H_5J$, zusammen, welches aus Aetheralkohol in Nädelchen krystallisirt.

Chelidonin wirkt in kleinen Dosen nicht giftig.

α-Homochelidonin, $C_{21}H_{21}NO_5$.

(330) Diese Base wurde, neben β-Homochelidonin und Protopin, von E. Merck in der Wurzel von *Chelidonium majus* entdeckt und von E. Schmidt und Selle [4]) als verschieden von den anderen Alkaloiden der Droge erkannt.

[1]) Guareschi, Einf. in das Studium d. Alkaloide, Berlin 1896, S. 510. — [2]) Battandier, Bull. soc. chim. [3] 13, 446 (1895); betr. der Reactionen der Base vergl. Kugelgen, Zeitschr. anal. Chem. 24, 165 (1885). — [3]) Beilstein, Handb., 3. Aufl., III, S. 805. — [4]) Arch. Pharm. 228, 441 (1890); Ber. deutsch. chem. Ges. 23, Ref. 697; Chem. Centralbl. *1890*, I, S. 221; II, 706.

Zur Isolirung der Base wurden die durch Extrahiren der mit Natron versetzten Extracte mit Aether gewonnenen Alkaloide in Alkohol gelöst und durch Salzsäure das Hydrochlorid des Chelidonins ausgefällt. Aus dem Filtrate werden die Basen wieder mit Alkali ausgeschieden und aus Alkohol umkrystallisirt. Hierbei krystallisirt zunächst β-Homochelidonin aus, während α-Homochelidonin in der Mutterlauge bleibt. Ausserdem kommt diese Base in der Wurzel von *Sanguinaria Canadensis* vor.

α-Homochelidonin krystallisirt aus Essigäther in trimetrischen Prismen, welche bei 182° schmelzen und in Chloroform leicht, in Essigäther und Alkohol weniger, in Aether sehr schwer löslich sind. Mit concentrirter Jodwasserstoffsäure werden zwei Methyle abgespalten, woraus sich ergiebt, dass die Base zwei Methoxyle enthält. Es wird aus saurer Lösung mit Ammoniak gefällt.

Das Hydrochlorid, welches aus alkoholischer Lösung durch Aether in amorphen Flocken ausgefällt wird, hat die Formel $C_{21}H_{21}NO_5 . HCl + 2H_2O$. Die Platinverbindung, $(C_{21}H_{21}NO_5 . HCl)_2PtCl_4$, ist ein gelber, nicht krystallisirender Niederschlag, welcher 3 Mol. Wasser enthält. Dagegen krystallisirt das Goldsalz, $(C_{21}H_{21}NO_5 . HCl)AuCl_3$, in schönen, gelbrothen Nadeln.

Von Schwefelsäure wird α-Homochelidonin farblos, in Salpetersäure mit gelber Farbe aufgenommen. Erdmann's Reagenz und Vanadinschwefelsäure erzeugen eine röthlichgelbe Färbung.

β-Homochelidonin, $C_{21}H_{21}NO_5$.

(331) Die Isolirung dieser Base, die ausser in *Chelidonium majus* (Selle und E. Schmidt[1]) in *Sanguinaria Canadensis* und in *Macleya cordata* (Hopfgartner[2]) vorkommt (Tietz[3]), wurde oben bei α-Homochelidonin beschrieben. Bei der Isolirung des γ-Homochelidonins (S. 513) aus der *Sanguinaria*-Wurzel bleibt das β-Homochelidonin in der Essigäthermutterlauge, woraus es in glänzenden büscheligen Nadeln herauskommt.

β-Homochelidonin krystallisirt aus Essigäther in kleinen Prismen, welche bei 159 bis 160° schmelzen. Die Base enthält zwei Methoxylgruppen und hat demnach, wie α-Homochelidonin, die Formel $C_{19}H_{15}(OCH_3)_2NO_3$. Im Gegensatz zum letzteren wird sie aus saurer Lösung nicht von Ammoniak gefällt.

Das Hydrochlorid ist in Wasser leicht löslich und hat die Zusammensetzung $C_{21}H_{21}NO_5 . HCl + H_2O$. Das Platinsalz, $(C_{21}H_{21}NO_5 . HCl)_2PtCl_4 + 3H_2O$, stellt ein hellgelbes Krystallpulver

[1]) Loc. cit. — [2]) Monatsh. Chem. **19**, 179 (1898). — [3]) Inaug.-Dissert., Marburg 1891, S. 39; König und Tietz, Arch. Pharm. **231**, 161 (1893); Chem. Centralbl. *1893*, I, S. 984.

dar, während das Goldsalz, $(C_{21}H_{21}NO_5 . HCl)AuCl_3$, rothgelbe amorphe Flocken bildet.

Von concentrirter Schwefelsäure wird β-Homochelidonin schön violett, von concentrirter Salpetersäure gelb gefärbt. Erdmann's Reagenz färbt die Base nach einander gelb, violett und schmutzig violett, Vanadinschwefelsäure gelb, violett und blauviolett bis grün.

Das Jodmethylat, $C_{21}H_{21}O_5N . CH_3J + 2^1/_2 H_2O$, im Wasserbade unter Druck dargestellt, bildet, aus Alkohol umkrystallisirt, hellgelbe, bei 185° schmelzende Prismen (Tietz).

γ-Homochelidonin, $C_{21}H_{21}NO_5$.

(332) Dieses dritte Homochelidonin wurde 1890 von König[1]) in der Wurzel von *Sanguinaria Canadensis* aufgefunden und von ihm und Tietz[2]) näher untersucht.

Zur Abscheidung des γ-Homochelidonins und der übrigen Basen wird die *Sanguinaria*-Wurzel in folgender Weise bearbeitet. Die zum groben Pulver gemahlene Wurzel zieht man mit essigsäurehaltigem Alkohol systematisch aus und giesst die durch Destillation von Alkohol möglichst befreiten Auszüge in heisses Wasser. Die von viel Harz abgeschiedene rothbraune Lösung wird mit Ammoniak gefällt, wobei sich ein voluminöser, dunkelvioletter Niederschlag (A) ausscheidet. Dieser wird durch wiederholtes Lösen in sehr verdünnter Essigsäure und Fällen mit Ammoniak gereinigt. Er stellt, bei mässiger Wärme getrocknet, ein hellviolettes, die Schleimhäute heftig reizendes Pulver dar, das mit Aether vielmals ausgekocht wird, wobei ein Rückstand (C) verbleibt. Man destillirt von der ätherischen Lösung den Aether ab und erwärmt den Rückstand mit Alkohol. Hierbei geht ein Theil (D) in Lösung, während ein weisser krystallinischer Rückstand zurückbleibt, welcher, aus heissem Essigäther mehrmals umkrystallisirt, das Chelerythrin in reiner Form abscheidet. Daneben findet sich, besonders in den ersten Essigätherauszügen, Sanguinarin, welches darin etwas schwerer löslich ist und, obwohl schwierig, vermöge dieser Eigenschaft vom Chelerythrin getrennt werden kann. Die rothbraune alkoholische Lösung (D) scheidet bei der freiwilligen Verdunstung allmählich einen dicken Krystallbrei (F) aus, der abgesaugt und mit Alkohol gewaschen wird. Mit heissem Wasser extrahirt, hinterlässt er einen grauen Rückstand, der wesentlich aus Sanguinarin besteht. Die wässerigen Auszüge werden mit Ammoniak gefällt und der getrocknete Niederschlag in Aceton gelöst, woraus sich wasserklare, gut ausgebildete Krystalle von Protopin abschieden. Aus dem Rückstande C kann, durch Lösen in Amylalkohol und Extrahiren mit salzsäurehaltigem Wasser, noch

[1]) Inaug.-Dissert., Marburg 1890, S. 37. — [2]) Arch. Pharm. 231, 145, 161 (1893); Chem. Centralbl. 1893, I, S. 785, 983.

mehr Sanguinarin und Protopin gewonnen werden. Die vom Niederschlag (A) abfiltrirten, ammoniakalischen Mutterlaugen werden eingedampft und unter Zusatz von etwas Ammoniak mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Verdunstungsrückstand, aus alkoholhaltigem Essigäther mehrmals umkrystallisirt, liefert β- und γ-Homochelidonin und ausserdem ein wenig Protopin.

Um γ-Homochelidonin aus dem Gemenge zu trennen, werden die Basen aus Essigäther krystallisirt und die grossen durchsichtigen Krystalle des γ-Homochelidonins von den warzenförmigen weissen Gebilden des Protopins mechanisch ausgelesen. Das β-Homochelidonin bleibt in den Mutterlaugen und scheidet sich daraus in büschelig angeordneten, glänzenden Nadeln aus (König und Tietz).

Aus Essigäther umkrystallisirt bildet γ-Homochelidonin grosse, tafelförmige, farblose Krystalle, welche im Gegensatz zu β-Homochelidonin $^1/_2$ Mol. Essigäther enthalten und, scharf getrocknet, den Schmelzpunkt 169° zeigen, lufttrocken aber schon bei 159 bis 160° schmelzen. Der Krystallessigäther entweicht schon bei 100°. Sonst zeigt die Base ein mit dem β-Homochelidonin übereinstimmendes Verhalten. Wie letzteres enthält sie zwei Methoxylgruppen.

Das Platinsalz, $(C_{21}H_{21}NO_5 . HCl)_2PtCl_4$, bildet ein amorphes, hellgelbes Pulver, welches lufttrocken Krystallwasser enthält.

Das Goldsalz, $(C_{21}H_{21}NO_5 . HCl)AuCl_3$, ist amorph und gelbroth gefärbt.

Mit Methyljodid tritt γ-Homochelidonin beim Erhitzen auf 100° unter Druck zu dem Jodmethylat, $C_{21}H_{21}NO_5 . CH_3J + 2^1/_2 H_2O$, zusammen. Es stellt, aus Alkohol krystallisirt, blassgelbe Prismen dar.

Protopin, $C_{20}H_{17}NO_5$.

(333) Diese Base wurde zuerst von Hesse[1]) im Opium entdeckt, worin es in kleiner Menge vorkommt. Später fand sie Eykman[2]) in der Wurzel von *Macleya cordata*. Ausserdem kommt es in der Wurzel von *Chelidonium majus* [E. Schmidt und Selle[3]), König[4])], sowie in der Wurzel von *Sanguinaria Canadensis* (König und Tietz[5]) vor. Ueber die Isolirung der Base vergl. bei Chelidonin S. 510 und bei γ-Homochelidonin S. 513. Das Rohproduct wird in das Sulfat oder Hydrochlorid übergeführt; die Salze werden aus verdünntem Alkohol umkrystallisirt, die Base durch Ammoniak abgeschieden und am besten aus einem Gemisch von viel Chloroform und wenig Alkohol oder Essigäther umkrystallisirt.

[1]) Ann. Chem. Pharm., Suppl. 8, 318 (1872). — [2]) Rec. trav. chim. 3, 182 (1884); vergl. Hopfgartner, Monatsh. Chem. 19, 179 (1898). — [3]) Arch. Pharm. 228, 441 (1890); Chem. Centralbl. *1890*, II, S. 705. — [4]) Arch. Pharm. 231, 174 (1893); Chem. Centralbl. *1893*, I, S. 984. — [5]) Arch. Pharm. 231, 145, 161 (1893); Chem. Centralbl. *1893*, I, S. 785, 984.

Man erhält in dieser Weise die Base in farblosen Warzen oder monoklinen, glänzenden Krystallen, welche bei 207° schmelzen. Sie ist unlöslich in Wasser, wenig löslich in Alkohol, Aether, Essigäther und Aceton, auch in der Hitze, leicht in Chloroform (Löslichkeit 1 : 15). In frisch gefälltem Zustande ist Protopin in Aether leichter löslich, krystallisirt aber bald in kleinen Warzen. Kali- und Natronlauge nimmt es nicht auf, dagegen ist es in Ammoniak etwas löslich. In Protopin sind keine Methoxylgruppen vorhanden.

Schwefelsäure (1,84 specif. Gew.) löst das Protopin mit schön blauvioletter, später schmutzigvioletter und vom Rande her grüner Farbe. Von Erdmann's Reagenz wird es erst gelb, dann blauviolett, blau, grün und gelb gefärbt. Fröhde's Reagenz löst es mit schön blauer Farbe, die vom Rande her allmählich grün wird. Vanadinschwefelsäure färbt sich damit rothviolett, später tiefblau.

Das salzsaure Salz, $C_{20}H_{17}NO_5 . HCl$, krystallisirt in Prismen, die in 140 Thln. Wasser löslich sind (Eykman).

Das Platinsalz, $(C_{20}H_{17}NO_5 . HCl)_2PtCl_4$, fällt aus wässeriger Lösung als gelber, voluminöser Niederschlag aus und hält wahrscheinlich 4 Mol. Wasser. Mit Goldchlorid entsteht das Goldsalz, $(C_{20}H_{17}NO_5 . HCl)AuCl_3$, als rothbraunes, amorphes Pulver, welches bei 198° schmilzt.

Das Bichromat, $(C_{20}H_{17}NO_5)_2H_2Cr_2O_7$, bildet dunkelgelbe Prismen.

Sanguinarin und Chelerythrin.

(334) Diese beiden Basen werden wegen ihrer nahen Verwandtschaft zusammen behandelt. Zur Darstellung derselben wird die zerkleinerte Wurzel von *Sanguinaria Canadensis* mit essigsäurehaltigem Alkohol erschöpft, von der Lösung der Alkohol abdestillirt, der Rückstand in Wasser gegossen und die Lösung vom Harz abfiltrirt. Das Filtrat wird mit Ammoniak übersättigt, wobei Sanguinarin, Chelerythrin und Protopin ausgefällt werden, während β- und γ-Homochelidonin gelöst bleiben. Der Niederschlag wird mit Aether erschöpft, welcher Sanguinarin und Protopin ungelöst zurücklässt. Man verdunstet die ätherische Lösung und erwärmt den Rückstand mit Alkohol, der Sanguinarin und Protopin aufnimmt. Das von Alkohol nicht gelöste Gemenge von Sanguinarin und Chelerythrin trennt man durch fractionirte Krystallisation aus Essigäther, welcher Chelerythrin zunächst abscheidet (König und Tietz).

Sanguinarin und Chelerythrin wurden früher als identisch angesehen. Erst die Untersuchungen von König und Tietz[1]) haben

[1]) König, Inaug.-Diss., Marburg 1890; Tietz, Inaug.-Dissert., Marburg 1891; König und Tietz, Arch. Pharm. 231, 145, 161 (1893); Chem. Centralbl. *1893*, I, S. 785, 983.

ihre Verschiedenheit dargethan und die Beziehungen der beiden Basen zu einander festgestellt. Beide sind stark giftig.

Sanguinarin, $C_{20}H_{15}NO_4 + H_2O$.

(335) Sanguinarin wurde zuerst von Dana [1]) (1829) aufgefunden, welcher es aus der Wurzel von *Sanguinaria Canadensis* abschied. Doch dürfte das von ihm isolirte Material, wie auch dasjenige, welches bei den späteren Untersuchungen von Schiel [2]) und Naschold [3]) benutzt wurde, kein reines Alkaloid, sondern ein Gemenge sämmtlicher in der Pflanze vorkommenden Basen dargestellt haben. Erst durch die kurz erwähnten Arbeiten von König und Tietz wurde die Base näher charakterisirt.

Sanguinarin ist das typische Alkaloid der *Sanguinaria Canadensis* (Blutwurz), dessen dunkelrothe Farbe davon herrührt, obwohl es der Menge nach darin weniger stark vertreten ist, als das Chelerythrin. Wohl ist die Base, welche aus Essigäther in büschelig gruppirten Nadeln krystallisirt, völlig farblos, aber ihre Salze sind tiefroth gefärbt. Aus Chloroform und aus Alkohol scheidet sich Sanguinarin in weissen Warzen aus; auch in Methylalkohol, Aceton und Aether ist es löslich. An der Luft ist die Base wenig beständig, indem es sich unter Salzbildung schnell mit einer rothen Schicht überzieht. Seine Lösungen zeigen, namentlich in nicht ganz reinem Zustande, blauviolette Fluorescenz.

Von concentrirter Schwefelsäure wird die Base dunkelrothgelb, von concentrirter Salpetersäure braungelb gelöst. Erdmann's Reagenz färbt sie schön orangeroth, welche Farbe nach einiger Zeit unter Trübwerden in scharlachroth übergeht. Fröhde's Reagenz färbt sich damit dunkelbraungelb, dann rothgelb, schliesslich schmutzigbraun. Vanadinschwefelsäure erzeugt eine schön dunkelrothe Färbung, die über Violett schnell in Bordeauxroth und schliesslich in Braun übergeht.

Sanguinarin tödtet Frösche zu 0,001 *g* subcutan unter den Erscheinungen der narcotisch scharfen Gifte, nach klonischen Krämpfen.

Das Hydrochlorid, $C_{20}H_{15}NO_4 . HCl + 5\,H_2O$, und das Nitrat, $C_{20}H_{15}NO_4 . HNO_3 + H_2O$, stellen rothe Nadeln dar.

Das Goldsalz, $(C_{20}H_{15}NO_4 . HCl)AuCl_3$, ist ein braunrother, flockiger, schwerer Niederschlag, das Platinsalz, $(C_{20}H_{15}NO_4 . HCl)_2 PtCl_4$, tritt dunkelgelb und flockig auf.

Sanguinarin enthält eine Methoxylgruppe und seine Formel kann also $C_{19}H_{12}(OCH_3)NO_3$ geschrieben werden.

---

[1]) Mag. f. Pharm. **23**, 125 (1829). — [2]) Ann. Chem. Pharm. **43**, 233 (1842). — [3]) Journ. prakt. Chem. **106**, 385 (1869); Zeitschr. f. Chem. *1870*, S. 119.

Chelerythrin, $C_{21}H_{17}NO_4$.

(336) Die von Probst[1]) mit diesem Namen belegte Base wurde 1839 in *Chelidonium majus* aufgefunden. Später wurde die Base von demselben Forscher in *Glaucium luteum*, sowie in *Sanguinaria Canadensis*[2]) nachgewiesen und von Schiel[3]) näher untersucht. Sie kommt ausserdem in der Rinde und dem Holze von *Bocconia fructescens* und in *Escholtzia californica* vor[4]). Das in den älteren Arbeiten beschriebene Material dürfte wohl keine reine Base gewesen sein, und die Bezeichnung Chelerythrin ist als ein Sammelname für beliebige Gemenge der *Chelidonium*- resp. *Sanguinaria*alkaloide gebraucht worden. Erst durch die Arbeiten von König und Tietz[5]) wurde die reine Base abgeschieden (vergl. S. 515) und näher untersucht. In *Chelidonium* kommt das Chelerythrin nur in geringer Menge vor, während es in der *Sanguinaria* reichlich vertreten ist.

Das wiederholt aus Essigäther umkrystallisirte Alkaloid bildet kleine, farblose, zu Krusten vereinigte, rhomboëdrische Krystalle, die 1 Mol. Krystallalkohol enthalten, bei 203° schmelzen und leicht in Chloroform, wenig in Alkohol, Aether, Aceton und Essigäther löslich sind. Die Lösungen, besonders die der unreinen resp. durch Liegen an der Luft etwas röthlich gefärbten Base, zeigen blaue Fluorescenz.

Die Salze des Chelerythrins sind intensiv eigelb gefärbt. Auf Zusatz von Ammoniak verschwindet diese Farbe, und die Base fällt wieder ungefärbt heraus.

Concentrirte Schwefelsäure löst das Chelerythrin gelb mit einem Stich ins Grüne, später schmutziggelb, concentrirte Salpetersäure färbt sich damit bei der ersten Berührung hochgelb, welche Farbe schnell in ein dunkles Gelbbraun übergeht. Erdmann's Reagenz färbt die Base gelb, ohne dass Lösung eintritt. Fröhde's Reagenz erzeugt auch zunächst eine gelbe Färbung, welche bald über Dunkelolivengrün in Chlorophyllgrün, schliesslich in Schmutzigdunkelgelb übergeht. Vanadinschwefelsäure färbt das Alkaloid violettroth; die Farbe geht allmählich über Dunkelbordeauxroth in Braunroth über.

Chelerythrin zeigt die Erscheinungen der narcotischen Gifte, indem es paralysirend und gleichzeitig die Reflexation herabsetzend, aber nicht krampferregend wirkt.

Das salzsaure Salz, $C_{21}H_{17}NO_4.HCl + 5H_2O$, dessen Staub die Schleimhäute heftig reizt, krystallisirt aus der mit etwas concentrirter Salzsäure versetzten wässerigen Lösung in dünnen, glänzenden, citronengelben Nadeln. Das aus Alkohol krystallisirte Salz enthält nur 4 Mol. Krystallwasser.

---

[1]) Ann. Chem. Pharm. **29**, 120 (1839). — [2]) Ibid. **31**, 250 (1839). — [3]) Ibid. **43**, 233 (1842); Jahresber. f. Chem. *1855*, S. 566. — [4]) Battandier, Bull. soc. chim. [3] **15**, 541 (1896). — [5]) Loc. cit.

Das Hydrojodid, $C_{21}H_{17}NO_4 . HJ$, wurde von Tietz [1]) bei einem Versuch, das Jodmethylat des Chelerythrins durch Erhitzen mit Jodmethyl in alkoholischer Lösung darzustellen, erhalten. Es bildet seideglänzende, braune Nadeln, welche, aus Alkohol umkrystallisirt, citronengelbe Farbe annehmen.

Das Platinsalz, $(C_{21}H_{17}NO_4 . HCl)_2 PtCl_4$, bildet kleine gelbe Nadeln. Das Goldsalz, $(C_{21}H_{17}NO_4 . HCl)AuCl_3$, krystallisirt aus Alkohol, worin es schwer löslich ist, in langen, glänzenden, braunen Nadeln, die bei 233° unter Zersetzung schmelzen.

Ein Jodmethylat des Chelerythrins lässt sich nicht darstellen. Dagegen konnte Tietz nachweisen, dass die Base zwei Methoxylgruppen enthält; ihre Formel kann demnach $C_{19}H_{11}(OCH_3)_2NO_2$ geschrieben werden. Da sie sich, hieraus zu schliessen, von demselben Stammkörper $C_{19}H_{11}(OH)_2NO_2$ wie Sanguinarin herzuleiten scheint, fasst Tietz das Chelerythrin als den Methyläther des Sanguinarins auf.

B. Rhöadin, $C_{21}H_{21}NO_6$.

(337) In allen Theilen des *Papaver Rhoeas* findet sich, wie O. Hesse [2]) 1865 zeigte, ein Alkaloid, welchem der obige Namen gegeben wurde. Nach einer späteren Arbeit von Hesse [3]) hat dasselbe die Zusammensetzung $C_{21}H_{21}NO_6$. Er konnte es auch in den reifen Samenkapseln von *Papaver somniferum*, sowie im Opium nachweisen, obwohl in so kleinen Mengen, dass es in Substanz nicht isolirt werden konnte.

Zur Abscheidung der Base wird die zerkleinerte Pflanze mit warmem Wasser extrahirt, die Lösung vorsichtig auf ein kleines Volum eingedampft, das schwach saure Extract mit Sodalösung übersättigt und mit Aether wiederholt extrahirt. Man entnimmt die Base der ätherischen Lösung durch Schütteln mit einer wässerigen Natriumbitartratlösung. Die von Aether getrennte Lösung giebt mit Ammoniak einen grauweissen, amorphen, voluminösen Niederschlag, der bald dicht und krystallinisch wird. Der getrocknete Niederschlag wird mit Alkohol ausgekocht, wodurch färbende Substanzen und ein zweites Alkaloid (Thebaïn?) entfernt werden; das ungelöst gebliebene Rhöadin löst man in Essigsäure und fällt die Lösung nach Behandlung mit Thierkohle mit Ammoniak. Die Base scheidet sich hierbei als farbloser, voluminöser Niederschlag ab, welcher bald krystallinisch wird.

Rhöadin bildet kleine, weisse Prismen, die bei 232° unter Bräunung schmelzen und in Aether, Benzin, Chloroform, Alkohol und Wasser fast unlöslich sind. Die alkoholische Lösung bläut rothes Lackmuspapier kaum. Weder die Base selbst, noch die Lösungen ihrer Salze

[1]) Inaug.-Dissert., Marburg 1891, S. 20. — [2]) Ann. Chem. Pharm., Suppl. **4**, 50 (1864/65). — [3]) Ibid. **140**, 145 (1866); **149**, 35 (1869).

zeigen bitteren Geschmack. Rhöadin lässt sich im Kohlendioxydstrom leicht sublimiren. Es ist nicht giftig.

Die Base löst sich in Säuren auf, ist aber nicht fähig dieselben zu neutralisiren oder mit denselben längere Zeit in Verbindung zu bleiben, ohne sich zu verändern. Schon mässig concentrirte Salzsäure und Schwefelsäure sind nicht mehr fähig, das Alkaloid farblos aufzulösen, sondern färben sich damit purpurroth. Diese sehr empfindliche Färbung verschwindet auf Zusatz von Alkalien, aber Säuren stellen sie wieder her. Concentrirte Schwefelsäure und Salpetersäure lösen Rhöadin unter Zersetzung auf, erstere mit olivengrüner, letztere mit gelber Farbe.

Die farblose Lösung des Alkaloids in verdünnter Salzsäure wird von Gerbsäure weiss und amorph gefällt, Quecksilberchlorid erzeugt einen weissen, in Wasser leicht löslichen, Kaliumquecksilberchlorid einen blassgelben, Goldchlorid und Platinchlorid einen gelben Niederschlag. Letztere Verbindung hat die Zusammensetzung $(C_{21}H_{21}NO_6 . HCl)_2PtCl_4 + 2H_2O$.

(338) Rhöagenin, $C_{21}H_{21}NO_6$. Wird die durch Behandlung des Rhöadins mit starken Säuren entstehende purpurrothe Lösung mit Thierkohle behandelt, so enthält sie das Salz einer neuen isomeren Base, des Rhöagenins, welches durch Ammoniak abgeschieden und durch Umkrystallisiren aus Alkohol gereinigt wird. Sie tritt dabei in kleinen, weissen Prismen resp. (aus kochendem Weingeist) in rectangulären Blättchen auf, die bei 223° schmelzen und in Wasser, Alkohol und Aether schwer löslich sind, aber von Säuren ohne Veränderung leicht aufgelöst werden. Der Körper ist eine starke Base, reagirt alkalisch und ist selbst geschmacklos, aber die Salze schmecken bitter.

Das Platinsalz, $(C_{21}H_{21}NO_6 . HCl)_2PtCl_4$, ist ein gelber, amorpher Niederschlag, welcher in Wasser und Salzsäure ziemlich löslich ist.

Das Hydrojodid, $C_{21}H_{21}NO_6 . HJ$, krystallisirt in kurzen, in Wasser schwer löslichen Prismen.

12. Basen der Familie Ranunculaceae.

A. Alkaloide der Aconitumarten.

(339) Die Giftigkeit der meisten zur Familie *Ranunculaceae* gehörenden Arten der Gattung *Aconitum* ist seit langer Zeit bekannt gewesen. Unter denselben sind, zum Theil schon während der ersten Hälfte dieses Jahrhunderts, hauptsächlich *Aconitum napellus*, *A. ferox*, *A. Japonicum*, *A. lycoctonum*, sowie *A. septentrionale*, auf ihre wirksamen Bestandtheile untersucht worden. In der folgenden Zusammenstellung werden die dabei isolirten Basen nach ihrem botanischen Vorkommen aufgezählt.

I. Basen aus *Aconitum napellus*.

(340) Der durch seine ausserordentliche Giftwirkung bekannte, im südlichen wie im nördlichen Europa verbreitete, im mitteleuropäischen und asiatischen Hochgebirge zwischen 1500 bis 2000 m Höhe wild wachsende Sturmhut oder blaue Eisenhut (*Aconitum napellus*) hat schon frühzeitig das Interesse der Chemiker und Physiologen erregt. Zur arzneilichen Verwendung wurde fast ausschliesslich die knollige Wurzel (*tubera Aconiti*) herangezogen. Aus derselben isolirten zuerst Geiger und Hesse [1]) im Jahre 1833 den wirksamen Bestandtheil in Form einer amorphen Base, welcher den Namen Aconitin erhielt. Es wurde in der inneren Heilpraxis angewandt und man nahm es in die Pharmakopöen auf. Dieses Aconitin stellte ein wechselndes, uncontrollirbares Gemisch von mehreren Basen dar, welches äusserst giftig war und selbst in Dosen von 0,1 mg noch häufig Vergiftungen mit letalem Ausgang verursachte. Mit Rücksicht darauf wird es in den meisten Ländern unter die Arzneien nicht mehr aufgenommen; nur die in späterer Zeit in reinem Zustande isolirten, reinen Aconitumpräparate finden noch in der Medicin Verwendung.

Die seit Entdeckung des amorphen Aconitins ausgeführten älteren Untersuchungen über die Base [2]) und insbesondere die Versuche, ihre

[1]) Ann. Chem. Pharm. **7**, 276 (1833). — [2]) Vergl. v. Planta, ibid. **74**, 257 (1850).

Zusammensetzung zu ermitteln, gaben natürlicher Weise widersprechende Resultate. Auch nachdem es zuerst Duquesnel[1]), später Wright und Luff[2]) 1878 gelang, aus dem Gemenge der Basen und ihrer Zersetzungsproducte das krystallisirte Aconitin abzuscheiden, sind die Ansichten über die Zusammensetzung und über die hydrolytischen Spaltungsproducte der Base weit auseinandergegangen. Die letztgenannten Forscher stellten für sie die Formel $C_{33}H_{43}NO_{12}$ auf. Sie geben an, dass sie durch Wasser bei 140° oder beim Kochen mit alkoholischem Kali nach der Gleichung:

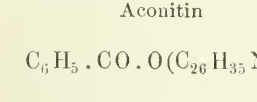
$$\underset{\text{Aconitin}}{C_{23}H_{43}NO_{12}} + H_2O = \underset{\text{Benzoësäure}}{C_7H_6O_2} + \underset{\text{Aconin}}{C_{26}H_{39}NO_{11}}$$

in Benzoësäure und eine neue Base, Aconin, gespalten wird. Wie ersichtlich, erinnert dieser Vorgang an die Zerlegung des Atropins und vieler anderer Solanumbasen. Verdünnte Mineralsäuren erzeugen dieselbe Spaltung. Sie ist indess in diesem Falle von einer Nebenreaction begleitet. Es entsteht hierbei eine um 1 Mol. Wasser ärmere Verbindung, welche Wright Apoaconitin genannt hat:

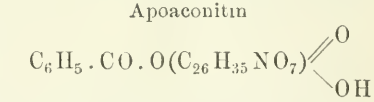
$$\underset{\text{Aconitin}}{C_{33}H_{43}NO_{12}} = H_2O + \underset{\text{Apoaconitin}}{C_{33}H_{41}NO_{11}}.$$

Bei Anwendung einer wässerigen Weinsäurelösung soll letzterer Körper eigenthümlicher Weise einzig auftreten. Wright sieht in dem Apoaconitin eine Anhydroverbindung des Aconitins und legt den beiden Basen folgende Formeln bei:

Aconitin



Apoaconitin



Ausserdem wurde aus der Droge eine zweite, amorphe Base, das durch seinen bitteren Geschmack ausgezeichnete Pikroaconitin, $C_{31}H_{45}NO_{10}$, isolirt.

Etwas später untersuchte Jürgens[3]) die Bestandtheile des blauen Eisenhutes und gelangte für das Aconitin zur Formel $C_{33}H_{47}NO_{12}$. Dagegen wurden die Resultate von Wright zunächst durch die Arbeiten von Dunstan und seinen Mitarbeitern[4]) im grossen und ganzen bestätigt, nur wurde für Aconitin die um zwei Wasserstoffatome reichere Formel $C_{33}H_{45}NO_{12}$ angenommen und die Zusammensetzung seiner Spaltungsproducte in entsprechender Weise abgeändert.

Fast gleichzeitig führten Ehrenberg und Purfürst[5]) eine Unter-

[1]) Duquesnel, Compt. rend. 73, 207 (1871). — [2]) Journ. chem. soc. 31, 146 (1877); 33, 151 (1878); 35, 387 (1879); Ber. deutsch. chem. Ges. 9, II, 1804 (1876); 12, 1, 1215 (1879). — [3]) Beiträge zur Kenntniss der Alkaloide des *Aconitum napellus*, Dorpat 1885; Jahresber. *1885*, S. 1722; Ber. deutsch. chem. Ges. 19, Ref., 351 (1886). — [4]) Journ. chem. soc. 59, 271 (1891); 61, 385, 395 (1892); 63, 443, 991, 994 (1893). — [5]) Journ. prakt. Chem. [2] 45, 604 (1892).

suchung über Aconitin aus, die wieder andere Resultate ergab. Indem sie bemerken, dass bei einem so hohen Molecularvikt die Analyse für die Feststellung der Zusammensetzung nicht entscheiden kann, legten Ehrenberg und Purfürst der Base die Formel $C_{32}H_{43}NO_{11}$ bei. Ihre hydrolytische Spaltung durch Wasser bei 140 bis 150° oder Alkalien lässt sich in folgender Weise interpretiren. Unter Abspaltung von Benzoësäure soll zunächst Pikroaconitin entstehen, welches somit ein Spaltungsproduct von Aconitin ist:

Aconitin — Pikroaconitin

$$C_{32}H_{43}NO_{11} + H_2O = C_6H_5.CO_2H + C_{25}H_{39}NO_{10}.$$

Unter Abspaltung von Methylalkohol geht Pikroaconitin weiter in eine intermediär entstehende Base, Napellin, über:

Pikroaconitin — Napellin

$$C_{25}H_{39}NO_{10} + H_2O = C_{24}H_{37}NO_{10} + CH_3OH;$$

welches seinerseits in Aconin und Essigsäure zerfällt:

Napellin — Aconin

$$C_{24}H_{37}NO_{10} + H_2O = CH_3.CO_2H + C_{22}H_{35}NO_9.$$

Ferner zeigten Ehrenberg und Purfürst, dass Aconitin vier durch Jodwasserstoff zerlegbare Methoxylgruppen enthält.

(341) Licht über die widersprechenden Angaben brachte erst eine Untersuchung von Freund und Beck[1]). Sie stellten unter Benutzung eines ausführlichen Analysenmaterials endgültig fest, dass dem Aconitin die Formel:

$$C_{34}H_{47}NO_{11}$$

zukommt. Das Apoaconitin von Wright existirt überhaupt nicht, indem eine Anhydrisirung des Aconitins durch verdünnte Säuren (siehe oben) nicht stattfindet. Durch Kochen mit Wasser spaltet sich Aconitin nach der Formel:

Aconitin — Pikroaconitin

$$C_{34}H_{47}NO_{11} + H_2O = CH_3.CO_2H + C_{32}H_{45}NO_{10}.$$

Das Pikroaconitin tritt hierbei in Form seines Benzoates auf; die für die Bildung dieses Salzes nöthige Benzoësäure verdankt ihre Entstehung einem zweiten, gleichzeitig stattfindenden hydrolytischen Processe:

Aconitin

$$C_{34}H_{47}NO_{11} + H_2O = C_6H_5.COOH + C_{27}H_{43}NO_{10}.$$

Die hierbei gebildete Base $C_{27}H_{43}NO_{10}$ ist nicht isolirbar, da sie unter Aufnahme von Wasser in folgender Weise zerlegt wird:

Aconin

$$C_{27}H_{43}NO_{10} + H_2O = CH_3.CO_2H + C_{25}H_{41}NO_9.$$

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 27, I, 433, 720 (1894); Freund, ibid. 28, I, 192; III, 2537 (1895); vergl. Dunstan, ibid. 27, I, 664 (1894); 28, II, 1379 (1895).

Das Aconin, welches auch durch Kochen des Pikroaconitins mit alkoholischer Kalilauge entsteht, hat demnach nicht die ihm von Wright gegebene Formel, sondern die obige. Seine Entstehung aus Aconitin lässt sich also in folgender Art veranschaulichen:

Aconitin Essigsäure Benzoësäure Aconin

$$C_{34}H_{47}NO_{11} + 2H_2O = CH_3.CO_2H + C_6H_5.CO_2H + C_{25}H_{41}NO_9.$$

Hiernach erscheint Aconitin als Acetylbenzoylaconin:

$$C_{25}H_{39}NO_9\begin{cases}CO.CH_3\\CO.C_6H_5\end{cases}.$$

Seine Formel kann, unter Berücksichtigung des Umstandes, dass es vier Methoxylgruppen enthält, in folgender Weise geschrieben werden:

$$C_{21}H_{27}(OCH_3)_4NO_5\begin{cases}CO.CH_3\\CO.C_6H_5\end{cases}.$$

Das Pikroaconitin ist demnach Benzoylaconin:

Pikroaconitin

$$C_{21}H_{27}(OCH_3)_4(OH)NO_4.CO.C_6H_5,$$

und Aconin hat die Zusammensetzung:

Aconin

$$C_{21}H_{27}(OCH_3)_4(OH)_2NO_3.$$

Nach Ehrenberg und Purfürst ist Aconin ein Methyläther eines mehrfach hydroxylirten Chinolins, eine Ansicht, die weiterer Bestätigung bedarf.

Abscheidung des Aconitins.

(342) Die Basen werden aus der in gelinder Wärme getrockneten Wurzel mit Fuselölamylalkohol extrahirt und der Lösung vermittelst verdünnter Schwefelsäure entzogen. Man fällt die verdünnte Lösung mit Soda und löst das abgeschiedene Aconitin in verdünnter Salzsäure. Vermittelst vorsichtig hinzugesetzten Goldchlorids werden zunächst Beimengungen abgeschieden und dann das Aconitin durch mehr Goldchlorid ausgefällt. Das Goldsalz wird mit Schwefelwasserstoff zerlegt und die Base mittelst Soda in Freiheit gesetzt (Dunstan und Ince[1]).

Unter Anwendung einer älteren Methode von Duquesnel[2]) resp. Wright und Luff[3]) giebt Lubbe[4]) folgendes Verfahren an. Die gepulverte Droge wird 3 bis 4 Tage mit dem vierfachen Gewicht Alkohol (90 bis 95 Proc.) digerirt, ausgepresst und noch ein zweites und drittes Mal mit der gleichen Menge Alkohol behandelt. Der

[1]) Journ. chem. soc. 59, 276 (1891); vergl. Dunstan und Umney, ibid. 61, 385 (1892). — [2]) Bull. soc. chim. 16, 342 (1871). — [3]) Journ. chem. soc. 33, 325 (1878). — [4]) Inaug.-Diss., Dorpat 1890.

Alkohol der vereinigten Auszüge wird im Dampfbade bei 400 bis 650 mm Druck abdestillirt, ohne dass die Temperatur über 70° steigt. Den Destillationsrückstand versetzt man mit Wasser und schüttelt die Flüssigkeit, ohne zu filtriren, mit Aether mehrmals aus, bis dieser nichts aufnimmt. Die wässerige Flüssigkeit, welche die ganze Aconitinmenge in Form eines Salzes enthält, wird mit Soda alkalisirt und die Base mit Aether ausgeschüttelt. Aus dem nach Abdestilliren des Aethers verbleibenden Rest krystallisiren beim Stehen gelbliche Krystalle des Rohaconitins aus, welche mit einer amorphen Masse vermischt sind. Durch mehrmaliges Umkrystallisiren aus Alkohol erhält man die Base rein. Auch Alkoholäther kann zu gleichem Zwecke benutzt werden.

Aconitin, $C_{34}H_{47}NO_{11}$.

(343) Die reine Base krystallisirt aus Alkohol in rhombischen Prismen oder Tafeln, die häufig zu büschelförmigen oder radialfaserigen Gruppen angeordnet sind, aus Chloroform in flachgedrückten, warzenförmigen Drusen. Der Schmelzpunkt zeigt sich etwas verschieden, je nach der Schnelligkeit der Temperatursteigerung. Rasch erhitzt, schmilzt die Base bei 197 bis 198°. Sie ist in Wasser fast unlöslich, schwer in absolutem Alkohol und Benzol, leichter in Aether, unlöslich in Ligroin.

Aconitin ist rechtsdrehend und zeigt in 3 procentiger Lösung bei 23° ein Drehungsvermögen von + 11°. Dagegen drehen die Salze in wässeriger Lösung nach links. Die Base reagirt schwach alkalisch. Sie ist äusserst giftig. Die kleinste Menge, auf die Zunge gebracht, erzeugt nach einigen Minuten ein eigenthümliches, charakteristisches Gefühl des Juckens oder Prickelns. Aconitin erweitert die Pupille, wie Atropin [1]).

Die hydrolytische Spaltung des Alkaloids wurde schon oben (S. 522) dargelegt.

Das Hydrochlorid hat die Zusammensetzung $C_{34}H_{47}NO_{11}.HCl + 3$ oder $3\frac{1}{2}H_2O$, das Hydrobromid und Hydrojodid die Formeln $C_{34}H_{47}NO_{11}.HBr + 2\frac{1}{2}H_2O$ resp. $C_{34}H_{47}NO_{11} + 3\frac{1}{2}H_2O$.

Das Nitrat, $C_{34}H_{47}NO_{11}.HNO_3 + 5\frac{1}{2}H_2O$, bildet aus warmem Wasser Krystalle.

Das Goldsalz, $(C_{34}H_{47}NO_{11}.HCl)AuCl_3$, fällt zunächst amorph aus und tritt beim Umkrystallisiren in drei Modificationen auf [2]). Wird das amorphe Product in Aceton gelöst und die Lösung mit wenig Wasser versetzt, oder krystallisirt man es aus verdünntem Alkohol um, so erhält man Nadeln oder rectanguläre Platten der α-Verbin-

[1]) Vergl. in Betreff der physiologischen Wirkung der Aconitumalkaloide die ausführliche Zusammenstellung bei Husemann-Hilger, Die Pflanzenstoffe, Bd. I, S. 632 ff. (1882). — [2]) Dunstan und Ince, Journ. chem. soc. 59, 276 (1891); Dunstan und Jowett, ibid. 63, 995 (1893).

dung, welche mit 3 Mol. Wasser krystallisirt und bei 135 bis 136°, wasserfrei bei 145° schmilzt (Freund und Beck[1]). Die β-Verbindung, welche 1 Mol. Krystallalkohol enthält, wird durch Fällen einer ganz verdünnten Lösung mit Goldchlorid erhalten. Die abgeschiedene, exsiccatortrockene Substanz zerfliesst, mit absolutem Alkohol befeuchtet, zu einem Syrup, welcher bald zu einer Krystallmasse erstarrt und aus mehr Alkohol in der Wärme in goldgelben Nadeln abgeschieden wird. Diese schmelzen lufttrocken bei 134 bis 135°, alkoholfrei bei 151 bis 152°. Die γ-Verbindung soll entstehen, wenn man die β-Modification in Chloroform löst und mit Aether ausfällt. Es bildet Prismen vom Schmelzpunkt 176°. Durch Umkrystallisiren aus wässerigem Aceton geht es in die α-Verbindung, aus starkem Alkohol in die β-Verbindung über (Dunstan und Jowett).

Das Jodmethylat hat die Zusammensetzung $C_{34}H_{47}NO_{11}.CH_3J$ und schmilzt bei 219,5°.

(344) Pikroaconitin, $C_{32}H_{45}NO_{10}$, haben Freund und Beck[2]) eine Base genannt, deren benzoësaures Salz beim mehrstündigen Kochen des Aconitins mit Wasser entsteht, wobei unter Aufnahme von 1 Mol. Wasser Essigsäure aus letzterem abgespalten wird:

$$C_{34}H_{47}NO_{11} + H_2O = C_{32}H_{45}NO_{10} + C_2H_4O_2.$$

Die Benzoësäure entstammt einem anderen Theile des Aconitins, welches hierbei in diese und Acetylaconin zerfällt (vergl. S. 522). Die Benennung Pikroaconitin wurde früher von Wright[3]) für eine amorphe Base benutzt, welche das Aconitin begleitet und für welches die Zusammensetzung $C_{31}H_{45}NO_{10}$ ermittelt wurde. Wahrscheinlich sind die beiden Körper identisch, und das Pikroaconitin auch in diesem Falle als ein Zersetzungsproduct des Aconitins anzusehen.

Das oben genannte Benzoat der Base, $C_{32}H_{45}NO_{10}.C_7H_6O_2$, krystallisirt aus heissem Wasser, besser aus verdünntem Alkohol oder Aceton in Nadeln, welche bei 203 bis 204° schmelzen.

Zur Darstellung des freien Pikroaconitins wird das Benzoat mit Schwefelsäure zerlegt, die gelöste Benzoësäure mit Aether entfernt, die Lösung mit Soda alkalisirt und die Base in Aether aufgenommen. Beim Verdunsten desselben bleibt letztere als Firniss zurück, der sich im Vacuum in eine feste, weisse, amorphe Masse verwandelt. Sie lässt sich in krystallisirte Form nicht überführen. Der Schmelzpunkt der bei 105 bis 110° getrockneten Substanz ist unscharf, bei 150 bis 163°. Von alkoholischem Kali wird es in Aconin und Benzoësäure zerlegt und stellt demnach Benzoylaconin dar:

$$C_{32}H_{45}NO_{10} + H_2O = C_{25}H_{41}NO_9 + C_6H_5.CO_2H.$$

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 27, I, 724 (1894). — [2]) Ibid. S. 727. — [3]) Journ. chem. soc. 31, 146 (1877); Dunstan und Harrison, ibid. 63, 444 (1893); 65, 174 (1894).

Pikroaconitin bildet mit Säuren wohl charakterisirte Salze. Das Hydrobromid, $C_{32}H_{43}NO_{10}.HBr$, schmilzt bei 282°, das Hydrojodid, $C_{32}H_{43}NO_{10}.HJ$, bei 204 bis 205°.

Durch Einwirkung von Acetanhydrid auf Pikroaconitin entsteht, wider Erwarten, nicht Aconitin, sondern ein bei 255 bis 256° schmelzendes Acetylderivat, $C_{32}H_{44}NO_{10}.CO.CH_3$.

(345) Aconin, $C_{25}H_{41}NO_9$, ist nach Freund und Beck (S. 523) in folgender Weise zusammengesetzt:

$$C_{21}H_{27}(OCH_3)_4(OH)_2NO_3.$$

Es entsteht neben Pikroaconitin und dem leicht zersetzlichen, noch nicht isolirten Acetylaconin, welches nach der Gleichung:

$$\underset{\text{Aconitin}}{C_{34}H_{47}NO_{11}} + H_2O = \underset{\text{Benzoësäure}}{C_7H_6O_2} + \underset{\text{Acetylaconin}}{C_{27}H_{43}NO_{10}}$$

gebildet wird, durch Kochen von Aconitin mit Wasser, besser aus Aconitin oder Pikroaconitin mit alkoholischem Kali. Es ist ein amorpher Niederschlag oder ein zerfliesslicher Firniss, welcher von Wasser und Alkohol sehr leicht, von Chloroform schwieriger gelöst wird, aber in absolutem Aether und Ligroin unlöslich ist. Ammoniakalische Silberlösung und Fehling'sche Lösung wird in der Wärme von der Base reducirt. Sie ist rechtsdrehend, in saurer Lösung linksdrehend und schmeckt ausserordentlich bitter.

Das Hydrochlorid, $C_{25}H_{41}NO_9.HCl + 2H_2O$, krystallisirt aus wenig Wasser in Rhomboëdern mit stark glänzenden Flächen und schmilzt nach vorherigem Erweichen unscharf gegen 190°.

Durch Einwirkung gleicher Molecule Aconin und Benzoësäureanhydrid in Chloroformlösung bei gewöhnlicher Temperatur entsteht Dibenzoylaconin, $C_{25}H_{39}(O.COC_6H_5)_2NO_7$, welches rosettenförmige Nadeln vom Schmelzpunkt 265° bildet.

Ein Tetraacetylaconin erhielten Dunstan und Carr[1]) durch längere Einwirkung von Acetylchlorid auf Aconinhydrochlorid bei gewöhnlicher Temperatur. Es krystallisirt aus Alkohol oder Aether in kleinen Prismen, die bei 196° schmelzen.

II. Alkaloide aus *Aconitum ferox*.

(346) Aus der Wurzel dieser Pflanze haben verschiedene Forscher, unter denen Wiggers, Ludwig, Flückiger, Hübschmann[2]) zu erwähnen sind, das wirksame Princip zu isoliren versucht, aber nur in unreinem Zustande bekommen. Erst eine Arbeit von Wright[3]) brachte nämlich nähere Kenntniss über die Eigenschaften und die Zu-

[1]) Chem. News 72, 279 (1895). — [2]) A. Pictet, Die Pflanzenalkaloide, 1891, S. 263. — [3]) Journ. chem. soc. 33, 151 (1878).

sammensetzung des Alkaloids aus *Aconitum ferox*. Es wurde von ihm Pseudaconitin genannt. Die bei 104 bis 105° schmelzende Base erhielt die Formel $C_{36}H_{49}NO_{12} + H_2O$. Ihre Spaltung durch Wasser wurde in folgender Weise ausgedrückt:

Pseudaconitin — Veratrumsäure — Pseudaconin

$$C_{36}H_{49}NO_{12} + H_2O = C_9H_{10}O_4 + C_{27}H_{41}NO_9.$$

Es bilden sich eine Base und eine aromatische Säure. Ausser Pseudaconitin soll die Pflanze gewöhnliches Aconitin enthalten, was jedoch der Bestätigung bedarf.

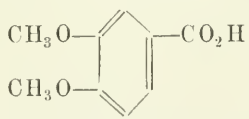
Später haben sich fast gleichzeitig Dunstan und Carr [1]) sowie Freund und Niederhofheim [2]) mit der Untersuchung des Pseudaconitins, welches auch ψ-Aconitin genannt worden ist, beschäftigt. Dies war um so mehr geboten, als Mandelin [3]) die Ansicht ausgesprochen hatte, dass das Pseudaconin mit dem basischen Spaltungsproduct des Aconitins, dem Aconin, identisch wäre. Diese Annahme hat sich als unbegründet gezeigt. Nach Freund und Niederhofheim hat Pseudaconitin einen weit höheren Schmelzpunkt als den von Wright angegebenen, besitzt aber dennoch die Formel $C_{36}H_{49}NO_{12}$. Mehrere Stunden mit Wasser gekocht, zerfällt es glatt nach der Gleichung:

$$C_{36}H_{49}NO_{12} + H_2O = CH_3.CO_2H + C_{34}H_{47}NO_{11},$$

in Essigsäure und eine Base, die unter Benutzung der bei Aconitin angewandten Nomenclatur (vergl. S. 522) Pikropseudaconitin genannt wurde. Diese Base bildet beim Kochen mit alkoholischem Kali die folgenden Spaltungsproducte:

$$C_{34}H_{47}NO_{11} + H_2O = C_8H_9O_2.CO_2H + C_{25}H_{39}NO_8,$$

nämlich Veratrumsäure oder Dimethylprotocatechusäure:



und eine amorphe Base, Pseudaconin. Da sich die Formel des letzteren nur um die Elemente des Wassers von der des Aconins unterscheidet, nehmen Freund und Niederhofheim an, dass Pseudaconin eine Anhydro- oder Apoverbindung des letzteren darstellt, eine Annahme, deren Wahrscheinlichkeit dadurch noch erhöht wird, dass Pseudaconin, ebenso wie Aconin, vier Methoxylgruppen enthält. Dem Pseudaconin kommt demnach die Formel:

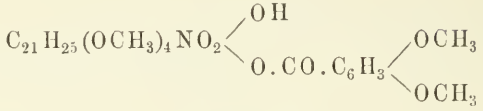
Pseudaconin

$$C_{21}H_{25}(OCH_3)_4(OH)_2NO_2$$

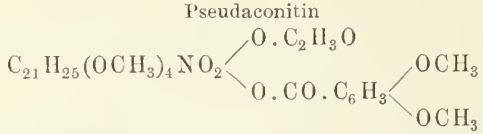
[1]) Journ. chem. soc. **71**, 350 (1897); vergl. Chem. News **72**, 59 (1895); Chem. Centralbl. *1895*, II, S. 536; *1897*, I, S. 990. — [2]) Ber. deutsch. chem. Ges. **29**, I, 852 (1896). — [3]) Arch. Pharm. [3] **23**, 97, 129, 161 (1885).

zu, während Pikropseudaconitin und Pseudaconitin in folgender Weise zusammengesetzt sind:

Pikropseudaconitin



Pseudaconitin



Dunstan und Carr[1]) bestätigten die obige Formel für Pseudaconitin. Die Base giebt beim Erhitzen über den Schmelzpunkt genau 1 Mol. Essigsäure ab und geht in das amorphe Pyropseudaconitin über:

$$C_{36}H_{49}NO_{12} + H_2O = C_2H_4O_2 + C_{34}H_{45}NO_{10}.$$

Sonst findet die Zersetzung des Pseudaconitins nach den genannten Forschern in derselben Weise statt, wie oben angegeben. Nur die Ansicht Freund's und Niederhofheim's, dass Pseudaconin eine Anhydroverbindung des Aconins darstelle, finden sie nicht begründet.

Pseudaconitin, $C_{36}H_{49}NO_{12}$.

(347) Zur Extraction der Base aus den Wurzeln wenden Dunstan und Carr eine Mischung von Methyl- und Amylalkohol (5 : 1) an. Nach Abdestilliren des Methylalkohols scheidet sich ein Theil der Base ab, den Rest gewinnt man durch Umschütteln der amylalkoholischen Lösung mit sehr verdünnter Salzsäure. Die Lösung wird zur Entfernung des Amylalkohols mit Aether ausgeschüttelt, mit Ammoniak versetzt und die Base in Aether aufgenommen.

Pseudaconitin krystallisirt aus Aether in farblosen Krystallen von rhombischem Habitus, die hemiëdrisch-triklin zu sein scheinen. Die Krystalle enthalten Krystallwasser, welches schon bei 80° entweicht. Der Schmelzpunkt der reinen Verbindung liegt bei 210 bis 212°. Die Base ist in Wasser unlöslich, in Aether schwerlöslich, in Alkohol dagegen leicht löslich. Ihre Giftigkeit ist noch stärker als die des Aconitins. Es dürfte das Pseudaconitin das stärkste derzeitig bekannte Gift sein. Es besitzt einen brennenden Geschmack. Wie Aconitin erzeugt es, auf die Zunge gebracht, ein prickelndes Gefühl und hinterlässt die nämliche Lähmung der Geschmacksorgane wie Cocaïn.

Von den Salzen krystallisiren das Hydrobromid, $C_{36}H_{49}NO_{12}.HBr + 2H_2O$, und das Nitrat, $C_{36}H_{49}NO_{12} + 3H_2O$, gut. Ersteres

[1]) Loc. cit.

schmilzt bei 191° und ist in wässeriger Lösung linksdrehend. Das Nitrat ist schwer löslich in Wasser und schmilzt bei 185 bis 186°. Das Goldsalz, $(C_{36}H_{49}NO_{12}.HCl)AuCl_3$, bildet gelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 236 bis 238°.

(348) Pikropseudaconitin oder Veratrylpseudaconin, $C_{34}H_{47}NO_{11} + H_2O$, wird am besten durch Kochen des Pseudaconitins mit Wasser, bis es gelöst wird, dargestellt. Die erkaltete Lösung wird mit Aether überschichtet und Sodalösung tropfenweise zugesetzt. Die jedesmal amorph ausfallende Base wird gleich in den Aether aufgenommen und krystallisirt daraus nach einiger Zeit in grossen, bei 210° schmelzenden Krystallen, welche sehr bitter schmecken, keinen prickelnden Geschmack erzeugen und ungiftig zu sein scheinen. Die Base ist linksdrehend. Die Salze sind allgemein löslicher als die des Pseudaconitins.

Pseudaconin, $C_{25}H_{39}NO_8$, das letzte Spaltungsproduct des Pseudaconitins, entsteht aus dem letzteren oder aus dem Pikropseudaconitin durch Kochen mit alkoholischem Kali und ist amorph. Es bildet aber mit Aceton eine bei 86 bis 87° schmelzende Acetonverbindung, $C_{25}H_{39}NO_8 + C_3H_6O$, welche beim Erwärmen das Aceton wieder abgiebt. Pseudaconin ist in den meisten Solventien leicht löslich, seine Lösung ist rechtsdrehend und reagirt alkalisch. Die Salze krystallisiren nicht.

III. Base aus *Aconitum Japonicum*.

(349) Aus den Knollen der japanischen *Aconitum*-Art gelang es zuerst Paul und Kingzett[1]) (1877) eine krystallisirte, bitter schmeckende, stark giftige Base zu isoliren, welche nach ihrer Angabe grosse Aehnlichkeit mit Pseudaconitin zeigte. Diese Base wurde später von Wright und Luff[2]) untersucht. Da sie sich von den früher bekannten Aconitbasen als verschieden erwies, wurde ihr der Name Japaconitin und die complicirte Formel $C_{66}H_{88}N_2O_{21}$ beigelegt. Unter anderem wurde festgestellt, dass Japaconitin durch Behandlung mit alkoholischem Kali nach folgender Gleichung:

$$C_{66}H_{88}N_2O_{21} + 3H_2O = 2C_7H_6O_2 + 2C_{26}H_{41}NO_{10}$$

in Benzoësäure und eine neue Spaltbase, das Japaconin, zerfällt. Nach Mandelin[3]) soll Japaconitin mit Aconitin identisch sein. Dieser Befund wurde bei einer Untersuchung von Lubbe[4]) anscheinend bestätigt. Nach einer neueren Arbeit von Dunstan und Read[5]) sind

[1]) Pharm. Journ. Trans. [3] 8, 173 (1877). — [2]) Journ. chem. soc. 35, 387 (1879). — [3]) Arch. Pharm. [3] 23, 162 (1885). — [4]) Inaug.-Dissert., Dorpat 1890; Chem. Centralbl. *1890*, II, S. 148. — [5]) Journ. chem. soc. 77, 45 (1900).

die beiden Basen indess verschieden. Nach ihnen besitzt das Japaconitin die Zusammensetzung $C_{34}H_{49}NO_{11}$ und unterscheidet sich somit vom Aconitin durch einen Mehrgehalt von zwei Atomen Wasserstoff.

Japaconitin, $C_{34}H_{49}NO_{11}$.

(350) Die Base wurde von Dunstan und Read nach Extraction der fein pulverisirten Wurzel mit einer Mischung von Methylalkohol und Amylalkohol (5 : 1) isolirt. Die abgeschiedene Lösung wurde im Wasserbade unter vermindertem Druck bei höchstens 60° abdestillirt, und die Alkaloide der rückständigen amylalkoholischen Lösung mittelst $^1/_2$ proc. Schwefelsäure entzogen, die Lösung mit Soda oder Ammoniak alkalisch gemacht und die Basen mittelst Aethers resp. Chloroforms extrahirt. Nach Concentriren der Aetherlösung krystallisirt die Base in farblosen Rosetten prismatischer Nadeln aus. In der Mutterlauge bleibt eine unkrystallisirbare Base, welche sich als ein Zersetzungsproduct des Japaconitins, das Japbenzaconin (S. 531), erwiesen hat. Hat man Chloroform zur Extraction angewandt, so wird dieses völlig verdampft und der rückständige Firniss mit Aether behandelt.

Zur endgültigen Reindarstellung der Base wird sie in das Hydrobromid verwandelt und aus diesem nach Umkrystallisiren aus Wasser oder einer Mischung von Alkohol und Aether wieder abgeschieden. Sie krystallisirt aus Alkohol, Aether oder Chloroform in farblosen Nadeln oder Rosetten, welche dem krystallisirten Aconitin völlig unähnlich sind. Die Base schmilzt bei 204,5° und ist rechtsdrehend. Die Drehung beträgt im Alkohol bei $c = 0{,}605$ $[\alpha]_D^{18{,}5} = +23{,}6°$, in Chloroform bei $c = 1{,}42$ $[\alpha]_D^{19} = 19{,}41°$; dagegen zeigt die wässerige Lösung des Hydrochlorids schwache Linksdrehung.

Das Hydrochlorid, $C_{34}H_{49}NO_{11}.HCl + 3H_2O$, bildet aus wässerigem Alkohol und Aether hexagonale Platten vom Schmelzpunkt 149 bis 150°.

Das Hydrobromid, $C_{34}H_{49}NO_{11}.HBr + 4H_2O$, schmilzt bei 172 bis 173°, das Hydrojodid, $C_{34}H_{49}NO_{11}.HJ$, bei 207,5 bis 208,5°.

Das Goldsalz, $(C_{34}H_{49}NO_{11}.HCl)AuCl_3$, gleicht in seinem Verhalten der entsprechenden Aconitinverbindung. Beim Versetzen der Lösung des salzsauren Salzes mit Aurichloridlösung wird ein amorpher Niederschlag erhalten, welcher, in wenig Alkohol aufgelöst, in kurzer Zeit goldgelbe Krystalle abscheidet, die bei 231° schmelzen. Dieselbe α-Verbindung wird durch Ausfällen der alkoholischen resp. methylalkoholischen Lösung mit Aether oder Wasser, oder der Chloroformlösung mit Aether oder Petroläther erhalten. Eine isomere β-Verbindung scheidet sich aber durch spontanes Verdunsten einer Chloroformlösung oder durch Ausfällen einer alkoholischen Lösung mit Petroläther ab. Sie schmilzt bei 154 bis 160°.

Japaconitin gleicht in seinem physiologischen Verhalten dem Aconitin sehr. Es ist sehr giftig und erzeugt, auf die Lippen oder die Zunge gebracht, ein anhaltend prickelndes Gefühl.

Durch Einwirkung von Methyljodid auf Japaconitin entsteht bei 110 bis 112° ein bei 224 bis 225° schmelzendes Hydrojodid des Methyljapaconitins, $C_{24}H_{48}O_{11}N(CH_3).HJ$. Die freie Base krystallisirt aus Aether in farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 206°.

Acetylchlorid reagirt mit Japaconitin unter Bildung eines Triacetylderivates, $C_{34}H_{46}NO_{11}(C_2H_3O)_3$, welches bei 166° schmilzt.

Japaconitin enthält ferner vier Methoxyle, weshalb seine Formel in die folgende zerlegt werden kann:

$$C_{30}H_{34}(OCH_3)_4(OH)_2O_5NH.$$

Nach den Untersuchungen von Dunstan und Read[1]) enthält Japaconitin, ebenso wie Aconitin, eine Acetyl- und eine Benzoylgruppe. Beim Kochen mit Wasser für sich oder in Gegenwart von Säuren oder Basen spaltet es zunächst Essigsäure ab:

$$C_{34}H_{49}NO_{11} + H_2O = C_2H_4O_2 + C_{32}H_{47}NO_{10},$$

unter Bildung von Japbenzaconin, welches dem Pikroaconitin (S. 525) entspricht. Das Japbenzaconin zerfällt, z. B. beim Erhitzen mit alkoholischem Natron, in Benzoësäure und Japaconin:

$$C_{32}H_{47}NO_{10} + H_2O = C_6H_5.CO_2H + C_{25}H_{43}NO_9.$$

Die Formel des Japaconitins kann also in folgender Art weiter zerlegt werden:

Japaconitin

$$C_{21}H_{26}(OCH_3)_4O_3NH\begin{cases}O.C_2H_3O\\O.C_7H_5O\end{cases}$$

(351) Japbenzaconin, $C_{32}H_{47}NO_{10}$, entsteht am besten beim Erhitzen des Japaconitinsulfates mit Wasser auf 115 bis 130°. Es krystallisirt aus einer Mischung von Aether und Petroläther in rhomboidalen Platten, welche bei 183° schmelzen und rechtsdrehend sind. Die wässerige Lösung seiner Salze schmeckt sehr bitter, erzeugt aber nicht das Prickeln des Japaconitins und Aconitins.

Japaconin, $C_{25}H_{43}NO_9$, dessen Bildung oben beschrieben wurde, ist ein farbloses, hygroskopisches Pulver, welches zwischen 97 und 100° schmilzt, auf Lackmus stark alkalisch reagirt und Fehling'sche Lösung reducirt. Die Salze krystallisiren schwierig.

Das Hydrobromid krystallisirt aus Alkohol und Aether in farblosen triangulären Platten, welche bei 221° scharf schmelzen.

[1]) Journ. chem. soc. 77, 55 (1900).

Pyrojapaconitin, $C_{32}H_{45}NO_9$, entsteht beim kurzen Erhitzen von Japaconitin auf 200 bis 210°:

$$\underset{\text{Japaconitin}}{C_{34}H_{49}NO_{11}} = \underset{\text{Essigsäure}}{C_2H_4O_2} + \underset{\text{Pyrojapaconitin}}{C_{32}H_{45}NO_9}.$$

Es krystallisirt auf Zusatz von Petroläther zur ätherischen Lösung in farblosen, bei 167 bis 168° schmelzenden Nadeln. Beim Erhitzen mit Alkalien zerfällt es nach der Gleichung:

$$C_{32}H_{45}NO_9 + H_2O = C_6H_5.CO_2H + C_{25}H_{41}NO_8,$$

in Benzoësäure und Pyrojapaconin, welches aus Aether, auf Zusatz von Petroläther, in farblosen Platten vom Schmelzpunkt 123 bis 128° krystallisirt.

Sowohl Pyrojapaconitin wie Pyrojapaconin zeigen starke Linksdrehung [1]).

IV. Alkaloide des gelben Eisenhutes (*Aconitum lycoctonum*).

(352) Im Jahre 1866 isolirte Hübschmann [2]) aus der Wurzel dieser Pflanze zwei Basen, die er Acolyctin und Lycoctonin nannte. Dragendorff und Spohn [3]) stellten später aus der Droge zwei andere, amorphe Basen, Lycaconitin und Myoctonin, dar, die nachfolgend beschrieben werden.

Zur Darstellung derselben werden die Rhizome und Wurzeln mit Alkohol extrahirt und der Alkohol abdestillirt. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und mit Aether ausgeschüttelt. Die wässerige Lösung enthält die Base in Form von Salzen. Sie wird mit Soda übersättigt und mit Aether durchgeschüttelt, welcher das Lycaconitin aufnimmt. Chloroform entzieht nachher der Lösung das Myoctonin.

Lycaconitin hat die Zusammensetzung $C_{27}H_{34}N_2O_6 + 2H_2O$. Es ist amorph und schmilzt bei 111 bis 114°. Wasser und Aether lösen es nur wenig, dagegen wird es von Schwefelkohlenstoff, Benzol und Chloroform in jedem Verhältniss aufgenommen. Die Base dreht die Ebene des polarisirten Lichtes nach rechts.

Beim Kochen mit Wasser wird Lycaconitin gespalten unter Bildung von Lycoctoninsäure, $C_{17}H_{18}N_2O_7$, welche bei 146 bis 148,5° schmilzt. Durch verdünnte Salzsäure und durch Natronlauge treten andere Spaltungsproducte auf.

Myoctonin, $C_{27}H_{30}N_2O_8 + 5H_2O$, ist ebenfalls amorph und schmilzt bei 143,5 bis 144°.

---

[1]) Dunstan und Read, Journ. chem. soc. *77*, 60 (1900). — [2]) Jahresber. *1866*, S. 483; vergl. Flückiger, ibid. *1870*, S. 837. — [3]) Ibid. *1884*, S. 1394.

V. Alkaloide aus *Aconitum septentrionale.*

(353) Diese mit dem obigen *Aconitum lycoctonum* nahe verwandte Art enthält nach Rosendahl[1]) drei Basen, das krystallisirte Lappaconitin und die amorphen Alkaloide Cynoctonin und Septentrionalin, welche sämmtlich sehr giftig sind.

Lappaconitin, $C_{34}H_{48}N_2O_8$, bildet grosse, farblose Krystalle des hexagonalen Systems, welche bei 205° schmelzen und bitter, aber nicht scharf schmecken. Es ist in Aether schwer löslich, rechtsdrehend und verleiht der ätherischen Lösung stark rothviolette Fluorescenz. Die Verbindung wird von Vanadinschwefelsäure zuerst gelbroth, dann grün gefärbt.

Die Salze des Lappaconitins sind krystallisirt. Bei der Hydrolyse treten zwei Basen auf, welche bei 98 und 106° schmelzen. Die eine ist in Aether leicht, die zweite dagegen wenig löslich. Ferner wird eine stickstofffreie, bei 114° schmelzende Säure gebildet, welche in haarfeinen Nadeln krystallisirt und von Ferrichlorid blauviolett gefärbt wird.

Lappaconitin erzeugt klonischen Krampf, motorische Lähmung und Abnahme der Empfindlichkeit. Die letale Dose beträgt für jedes Kilogramm Körpergewicht bei Fröschen 8 mg, bei Hunden und Katzen 5 bis 10 mg.

Cynoctonin, $C_{36}H_{55}N_2O_{13}$, krystallisirt nicht, schmeckt bitter und ist ebenfalls rechtsdrehend. Es ist in Aether äusserst schwer löslich. Die Salze sind amorph. Concentrirte Schwefelsäure löst es mit rothbrauner Farbe, rauchende Salpetersäure und alkoholisches Kali erzeugen blutrothe Färbung.

Das Alkaloid erzeugt tonisch-klonischen Krampf, meistens ohne nachfolgende Lähmung. Die tödtliche Gabe beträgt pro Kilogramm Körpergewicht beim Frosch 85 mg.

Septentrionalin, $C_{31}H_{48}N_2O_4$, ist ebenfalls amorph und bitter schmeckend. Es zeigt den Schmelzpunkt 129°, ist in Aether leicht und ohne Fluorescenz löslich, rechtsdrehend und bildet amorphe Salze. Furfurolschwefelsäure färbt die Base kirschroth. Es zerfällt, hydrolytisch gespalten, in eine bei 105° schmelzende, amorphe, in Aether leicht lösliche Base und eine stickstofffreie Säure, welche bei 140° schmilzt und von Ferrichlorid blauviolett gefärbt wird.

Septentrionalin erzeugt Lähmung, locale und allgemeine Empfindungslosigkeit, nebst starker Curarewirkung, ohne Herabsetzung der Herzthätigkeit. Pro Kilogramm Körpergewicht beträgt die letale Dose für Frösche 8 mg, für Katzen und Hunde 8 bis 16 mg.

[1]) Chem. Centralbl. *1896*, II, S. 1109; vergl. Orloff, ibid. *1897*, I, S. 1214.

VI. Alkaloide aus *Aconitum heterophyllum.*

(354) In der Wurzel des in Indien heimischen *Aconitum heterophyllum*, welche Droge sich durch ihre Ungiftigkeit auszeichnet, entdeckte Broughton[1]) im Jahre 1873 einen basischen Bestandtheil, dem er den Namen Atisin und die Zusammensetzung $C_{46}H_{74}N_2O_5$ ertheilte. Etwas später (1879) wurde dieselbe Base von Wasowicz[2]) und von Wright[3]) isolirt. Diese Forscher schlugen für dieselbe die Formeln $C_{46}H_{74}N_2O_4$ resp. $C_{22}H_{31}NO_2$ vor. Schliesslich wurde für das Atisin von Jowett[4]) die Zusammensetzung $C_{23}H_{31}NO_2$ ermittelt, welche aus einem eingehenden Studium der Base hervorging.

Nach Jowett wird die fein pulverisirte Wurzel mit einer Mischung von 3 Vol. Methylalkohol und 1 Vol. Amylalkohol extrahirt und der Methylalkohol im Wasserbade bei erniedrigtem Luftdruck abdestillirt. Die rückständige, filtrirte Lösung wird mehrmals mit 1 proc. Schwefelsäure ausgeschüttelt, die saure Solution im Wasserbade unter niederem Druck eingedampft, alkalisch gemacht und das Alkaloid mit Aether oder Chloroform ausgeschüttelt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand wieder in Schwefelsäure aufgelöst und die kalte Lösung mit Natronlauge fractionirt gefällt, wobei zuerst Verunreinigungen abgeschieden werden. Man nimmt die später erhaltenen Ausfällungen in Salzsäure auf, concentrirt die Lösung und krystallisirt das Hydrochlorid aus Alkohol unter Zusatz von Aether um. Die wässerige Lösung des Salzes lässt die freie Base als flockigen, amorphen Niederschlag fallen. Auch beim Verdampfen ihrer Lösungen wird sie amorph abgeschieden.

Atisin ist ein farbloser Firniss, welcher in Wasser wenig, in Alkohol, Aether und Chloroform leicht löslich, unlöslich dagegen in Ligroin ist. Die alkoholische Lösung ist linksdrehend; $[\alpha]_D^{19} = -19{,}6^0$ bei $p = 6{,}128$.

Atisin ist ungiftig. Durch Kochen mit alkoholischem Kali oder mit verdünnter Schwefelsäure nimmt es 1 Mol. Wasser auf nach der Gleichung:

$$C_{23}H_{31}NO_2 + H_2O = C_{23}H_{33}NO_3.$$

Der gebildete, ebenfalls amorphe Körper wird Atisinhydrat genannt. Seine Salze sind amorph; das Platinsalz hat die Zusammensetzung $(C_{23}H_{33}NO_3.HCl)_2PtCl_4$ und schmilzt bei 236°.

Unter den Salzen des Atisins seien erwähnt:

Das Hydrochlorid, $C_{23}H_{31}NO_2.HCl$, krystallisirt aus Aether-

[1]) Blue Book, East India Cinchona Cultivation *1877*, p. 133; vergl. Jowett, Journ. chem. soc. **69**, 1518 (1896). — [2]) Arch. Pharm. **214**, 193 (1879). — [3]) Year Book of Pharmacy 1879, p. 422. — [4]) Journ. chem. soc. **69**, 1518 (1896).

Alkohol in langen, durchscheinenden Prismen, welche gegen 296° unter Zersetzung schmelzen.

Das Hydrojodid, $C_{23}H_{31}NO_2 . HJ$, krystallisirt in Tafeln vom Schmelzpunkt 279 bis 281° (Zers.).

Das Platinsalz, $(C_{23}H_{31}NO_2 . HCl)_2PtCl_4$, ist ein gelbes Krystallpulver, welches scharf bei 229° unter Zersetzung schmilzt (Jowett).

B. Alkaloide aus Delphinium staphisagria.

(355) In den sogenannten Stephanskörnern, den Samen von *Delphinium staphisagria*, entdeckten im Jahre 1819 fast gleichzeitig Brandes[1]) und Lassaigne und Feneulle[2]) das Delphinin. Diese zunächst nur in amorpher Form erhaltene Base wurde von Couerbe[3]) und J. Erdmann[4]) untersucht. Der Erstgenannte trennte die rohe Base in einen ätherlöslichen Theil, welcher den Namen Delphinin beibehielt, und einen unlöslichen Antheil, welcher als ein neues Alkaloid, Staphisagrin, erkannt wurde. Marguis[5]), welchem es gelang, das Delphinin in krystallisirtem Zustande darzustellen, stellte für dasselbe die Formel $C_{22}H_{35}NO_6$ fest. Zugleich konnte er das Vorkommen zweier weiterer Alkaloide, das krystallisirte Delphisin und das amorphe Delphinoidin, in den Samen nachweisen, deren Zusammensetzung jedoch nicht sicher festgestellt wurde. Für Staphisagrin, welches er in reinem Zustande aus der Couerbe'schen Rohbase erhielt, ermittelte er die Zusammensetzung $C_{22}H_{33}NO_5$.

In neuerer Zeit sind die Basen der Stephanskörner von Kara-Stojanow untersucht worden[6]). Er ermittelte für Delphinin die Formel $C_{31}H_{49}NO_7$. Nach ihm kommt dem Delphisin dieselbe Zusammensetzung zu wie dem Delphinin. Delphinoidin konnte er, wie Marguis, nur in amorpher Form erhalten, dagegen soll das Staphisagrin ein Gemenge mehrerer amorpher Basen sein. 1899 gelang es ferner Ahrens[7]), durch Behandlung der Rohbasen mit Chloroform eine neue Base, das Staphisagroin, $C_{40}H_{46}N_2O_7$, zu isoliren.

(356) Zur Isolirung der Alkaloide wird nach Couerbe der gemahlene graue und kastanienbraune Samen (die schwärzlichen sind arm an Delphinin) mit 4 bis 5 Thln. 90 proc. weinsäurehaltigem Alkohol erschöpft und der Alkohol im Vacuum abdestillirt. Nach Abtrennung einer öligen Schicht wird der Rückstand, zur Abscheidung weiterer Beimengungen, mit Petroläther ausgeschüttelt, mit Natrium-

[1]) Schweigger's Journ. **25**, 369 (1819). — [2]) Ann. chim. phys. [2] **12**, 358 (1819). — [3]) Ann. Chem. Pharm. **9**, 101 (1834). — [4]) Jahresber. *1864*, S. 450. — [5]) Zeitschr. Pharm. f. Russland **16**, 449. 481, 513; Jahresber. *1877*, S. 894. — [6]) Chem. Centralbl. 1890, II, S. 625; Chem. Zeitg. *1891*, S. 6. — [7]) Ber. deutsch. chem. Ges. **32**, II, 1581, 1669 (1899).

bicarbonat schwach alkalisch gemacht und vermittelst Aether Delphinin, Delphisin und Delphinoidin der Flüssigkeit entzogen. Später extrahirt man aus der Flüssigkeit das zurückgebliebene Staphisagrin mit Chloroform. Aus der Aetherlösung krystallisirt zuerst Delphinin.

(357) Delphinin, $C_{31}H_{49}NO_7$, scheidet sich in rhombischen Krystallen ab, welche schon bei 120°, ohne zu schmelzen, eine Zersetzung erleiden. Es ist leicht löslich in Benzol, Chloroform, Aether und absolutem Alkohol, schwerer in gewöhnlichem Alkohol und Petroläther, in Wasser fast unlöslich. Die alkoholische Lösung reagirt schwach alkalisch. Der Geschmack ist sehr bitter, nachträglich scharf. Auf das polarisirte Licht ist Delphinin ohne Einwirkung. Nach Kara-Stojanow giebt es keine Farbenreactionen.

Delphinin ist eine intensiv giftige, als Heilmittel gegen schmerzhafte Affectionen (Neuralgien) nur selten angewandte Substanz, welche besonders auf die Respiration und Circulation (Herz, Gefässnerven), nebenbei auch auf das Rückenmark, aber nur untergeordnet auf die peripherischen motorischen Nerven wirkt. Obschon es den Herzmuskel und die Herznerven lähmt, ist es doch kein eigentliches Herzgift, sondern stellt ein asphyxirendes Gift dar, das in seiner Wirkung auf die Respiration dem Aconitin nahe steht [1]).

Das isomere Delphisin, $C_{31}H_{49}NO_7$ (Kara-Stojanow), krystallisirt ebenfalls rhombisch und giebt, entgegen älteren Angaben, keine Farbenreactionen. Es ist in Wasser fast unlöslich, in Benzol, Chloroform, Aether und Alkohol dagegen leicht löslich.

Delphinoidin, $C_{42}H_{68}N_2O_7$ (?), bleibt in der Mutterlauge aus der Delphinindarstellung zurück, ist amorph und in Wasser und anderen Solventien etwas löslicher als dieses. Es löst sich in Schwefelsäure mit rothbrauner Farbe und smaragdgrüner Fluorescenz. Aepfelsäure und concentrirte Schwefelsäure färben es rothorange mit grüner Fluorescenz. Die Lösung in concentrirter Schwefelsäure giebt mit Bromwasser eine schwach violette Färbung, die binnen Kurzem in Gelb übergeht.

Staphisagrin stellte, wie angegeben, ein Gemenge dar (Kara-Stojanow).

Die tödtliche Gabe beträgt für Delphinin 1,5 mg, für Delphisin 0,7 mg, für Delphinoidin 5 mg pro 1 kg Körpergewicht von Katzen oder Hunden.

(358) Staphisagroin, $C_{40}H_{46}N_2O_7$, kommt in äusserst geringer Menge in den Stephanskörnern vor und bleibt beim Auflösen der Rohalkaloide in Chloroform als gelbliches Pulver ungelöst zurück, welches

[1]) Husemann-Hilger, Die Pflanzenstoffe, S. 617 (1882).

mit Alkohol gewaschen, fast farblos wird. Es ist amorph, in fast allen Solventien nahezu unlöslich und schmilzt bei 275 bis 277°.

Das Pikrat, $C_{40}H_{46}N_2O_7 . 2\,C_6H_2(NO_2)_3OH$, bildet ein lichtgelbes, bei 215 bis 216° unter Aufschäumen schmelzendes Pulver.

Das Goldsalz, $C_{40}H_{46}N_2O_7 . 2\,HCl . 2\,AuCl_3$, ist ein amorpher, mattgelber Niederschlag, welcher sich bei 180° schwärzt und bis 275° unschmelzbar ist.

Das Platinsalz, $(C_{40}H_{46}N_2O_7 . 2\,HCl)PtCl_4 + 7\,H_2O$, ist ein hellgelbes, amorphes Pulver.

Wird das Platinsalz in Wasser suspendirt und mit Schwefelwasserstoff behandelt, so entsteht das salzsaure Salz einer neuen Base, Staphisagroidin, von der Zusammensetzung $C_{40}H_{40}N_2O_4$, welche also aus dem Staphisagroin unter Wasserabspaltung nach der Gleichung:

$$C_{40}H_{46}N_2O_7 = 3\,H_2O + C_{40}H_{40}N_2O_4$$

entstanden ist. Staphisagroidin stellt ein bräunliches Pulver dar, welches bei 185° schmilzt und ein Goldsalz von der Formel $C_{40}H_{40}N_2O_4 . 2\,HCl . 2\,AuCl_3$ liefert.

C. Damascenin, $C_{10}H_{15}NO_3$ (?).

(359) In den Samenschalen von dem zur Familie *Ranunculaceae* gehörigen *Nigella damascena* isolirte Schneider[1]) 1890 diese Base und zwar in folgender Weise.

Die zerquetschten Samen werden in der Kälte mit Benzin behandelt und diesem die Base durch Ausschütteln mit verdünnter Salzsäure entzogen. Sodalösung lässt einen breiigen Niederschlag fallen, welcher in Alkohol aufgenommen wird. Nach Verdunsten des Lösungsmittels erstarrt der Rückstand, in eine Kältemischung gebracht, krystallinisch. Durch Abpressen, erneutes Schmelzen und nochmalige Abkühlung werden schliesslich Krystalle in einer Ausbeute von 0,1 Proc. gewonnen.

Pommerehne, welcher das Alkaloid später untersuchte[2]), erhielt es durch dreimaliges Extrahiren der nicht zerquetschten Samen mit verdünnter Salzsäure und Ausschütteln der mit Soda alkalisch gemachten Auszüge mit Petroläther. Der prachtvoll blau fluorescirenden Lösung wird die Base mit Salzsäure entzogen und die salzsaure Lösung bei gelinder Wärme eingedampft. Es krystallisirt das Hydrochlorid in Nadeln aus, welche in Salzsäure gelöst und, mit Thierkohle bei 80° entfärbt, fast rein weiss werden.

[1]) Pharm. Centralhalle 11, 173 (1890); Ber. deutsch. chem. Ges. 23, Ref. 350 (1890). — [2]) Arch. Pharm. 237, 475 (1899); Chem. Centralbl. *1899*, II, S. 669.

Damascenin bildet gelbliche, schwach fluorescirende Krystalle von narcotischem Geruch, welche bei 27° schmelzen und bei 168° sieden. Es löst sich in kaltem Wasser nicht, nur wenig in heissem, ist aber in Alkohol, Aether und Chloroform leicht löslich. Die Lösungen zeigen alle stark blaue Fluorescenz.

Mit den gewöhnlichen Alkaloidreagentien bildet Damascenin ölige, später krystallisirende Fällungen. Nach Pommerehne enthält Damascenin zwei Methoxylgruppen und scheint somit nach der Formel $C_8H_9(OCH_3)_2NO$ zusammengesetzt zu sein.

Die Salze krystallisiren meist gut.

Das Nitrat schmilzt bei 98° und färbt sich in der Hitze dunkelblau.

Das Sulfat, $C_{10}H_{15}NO_3 . H_2SO_4$, krystallisirt in Nädelchen, welche bei 168 bis 170° schmelzen. Das Hydrochlorid, $(C_{10}H_{15}NO_3 . HCl)$, zeigt den Schmelzpunkt 121°.

Das Platinsalz, $(C_{10}H_{15}NO_3 . HCl)_2PtCl_4$, ist ein gelbes Krystallmehl. Es ist krystallwasserfrei und schmilzt bei 194 bis 198°.

13. Alkaloide der Familie Rubiaceae.

Zu dieser Familie gehören die zahlreichen Chinaalkaloide, welche schon im Abschnitt III abgehandelt worden sind. Nachzutragen sind hier das Aribin, das Emetin und das Hymenodictin.

A. Aribin, $C_{23}H_{20}N_4 + 8H_2O$.

(360) Die Kenntniss dieser Base verdanken wir einer Arbeit von Rieth [1]), welcher sie 1861 in der zum Rothfärben von Wolle benutzten Rinde von *Arariba rubra* entdeckte, einem in Brasilien heimischen Baume.

Die beim Behandeln der zerkleinerten Rinde mit schwefelsäurehaltigem Wasser erhaltene, filtrirte Lösung wird auf $^1/_{10}$ ihres Volumens eingedampft, mit Soda nahezu gesättigt und die Farbstoffe mit Bleiacetat ausgefällt. Die filtrirte und mit Schwefelwasserstoff entbleite Flüssigkeit lässt nun beim Uebersättigen mit Soda rohes Aribin als hellbraunes Coagulum ausfallen. Das Aribin wird dieser Masse mit Aether entzogen und aus dem Aether in verdünnte Salzsäure übergeführt. Das erhaltene Hydrochlorid ist in überschüssiger, concentrirter Salzsäure unlöslich, welchen Umstandes man sich zur Reindarstellung der Base bedient. Aus dem reinen Salze wird dann die Base mit Soda ausgefällt und wiederholt aus Aether umkrystallisirt.

Aribin krystallisirt sowohl wasserfrei, beim schnellen Verdampfen des Aethers, in grossen Rhombenoctaëdern, wie mit 8 Mol. Krystallwasser, beim freiwilligen Verdunsten an der Luft, in langen, meistens hohlen Prismen, die später verwittern. Wasserfrei schmilzt die Base bei 229° ohne Zersetzung und verflüchtigt sich, vorsichtig weiter erhitzt, unzersetzt. Sie ist in Wasser nur wenig löslich, leichter in Alkohol und Aether, reagirt alkalisch, besitzt einen sehr bitteren Geschmack und ist inactiv.

Das Hydrochlorid, $C_{23}H_{20}N_4 . 2HCl$, krystallisirt in glänzenden Prismen, ist in Wasser leicht, in Salzsäure unlöslich.

[1]) Rieth und Wöhler, Ann. Chem. Pharm. 120, 247 (1861); Rieth, Inaug.-Dissert., Göttingen 1861.

Das Platinsalz, $(C_{23}H_{20}N_4 . 2\,HCl)PtCl_4$, fällt als krystallinischer Niederschlag aus, der aus hellgelben Nadeln besteht.

Mit Schwefelsäure entstehen zwei Salze, $C_{23}H_{20}N_4 . H_2SO_4$ und $C_{23}H_{20}N_4 . 2\,H_2SO_4$. Aethyljodid tritt mit der Base zu der Verbindung $C_{23}H_{20}N_4 . 2\,C_2H_5J$ zusammen, welche die zweisäurige und bitertiäre Natur des Aribins anzeigt.

B. Emetin, $C_{30}H_{40}N_2O_5$, und Cephaleïn, $C_{14}H_{20}NO_2$ (?).

(361) Das wirksame Princip der officinellen und viel angewandten, in Brasilien heimischen Brechwurzel, die wesentlich von *Cephaëlis Ipecacuanha* stammt, wurde zuerst 1816 von Pelletier, später von Pelletier und Magendie [1]) isolirt und als Emetin (von ἐμέω, erbrechen) bezeichnet. Nachdem sich verschiedene Forscher mit seiner Untersuchung beschäftigt hatten [2]) und mehrere Formeln für die Base aufgestellt waren, ergab sich aus den neueren Untersuchungen von Kunz-Krause [3]) und Paul und Cownley [4]), dass das Emetin kein einheitlicher Körper war, sondern sich aus drei Basen, dem reinen Emetin von obiger Zusammensetzung, Cephaëlin, dessen Zusammensetzung von den letzteren Forschern zu $C_{14}H_{20}NO_2$ (?) bestimmt worden ist, sowie Cholin besteht.

Zur Isolirung des reinen Emetins bedient man sich folgenden von Podwissotzky [5]) entdeckten und von Kunz-Krause [6]) modificirten Verfahrens. Das durch Aether entfettete und wieder getrocknete Rindenpulver wird mit Alkohol extrahirt und das vom Alkohol befreite Extract behufs Fällung der Gerbsäuren mit etwa 10 bis 13 Proc. vom Gewicht des ursprünglichen Pulvers Eisenchlorid in concentrirter Lösung versetzt. Alsdann wird dem sauren Magma Soda in Pulverform oder in höchst concentrirter Lösung zugegeben, die alkalische Masse im Wasserbade ausgetrocknet, gepulvert und mit Alkohol heiss extrahirt. Das nach Abdestilliren des Alkohols zurückbleibende unreine Emetin wird in verdünnter Schwefelsäure gelöst, durch Ammoniak fractionirt ausgefällt und in kochendem Petroläther aufgenommen, welches nach dem Erkalten, eventuell beim Durchsaugen eines kräftigen Luftstromes, die Base als weisses, amorphes Pulver abscheidet.

Bei diesem Verfahren wird das von Paul und Cownley entdeckte krystallisirte, leicht veränderliche Cephaëlin nicht erhalten. Um letztere neben Emetin abzuscheiden, wird der alkoholische Auszug des Brechwurzelpulvers mit basischem Bleiacetat ausgefällt, das Filtrat entbleit,

---

[1]) Ann. chim. phys. [2] 4, 172 (1817); Pelletier und Dumas, ibid. 24, 180 (1823). — [2]) Vergl. das Verzeichniss der älteren Literatur in Hilger-Husemann, Die Pflanzenstoffe II, S. 1360 (1884). — [3]) Arch. Pharm. 225, 461 (1887); 232, 466 (1894). — [4]) Pharm. Journ. *1895*, S. 2. — [5]) Arch. f. experim. Patholog. u. Pharmak. 11, 231. — [6]) Arch. Pharm. 225, 461 (1887); Guareschi, Einl. in d. Studium d. Alkaloide 1896, S. 527.

eingeengt, der Rückstand in verdünnter Säure aufgenommen und die Lösung mit Alkali und Aether versetzt. Hierbei geht nur Emetin in den Aether, während Cephaëlin in der alkalischen Mutterlauge gelöst bleibt und daraus wieder frei gemacht werden kann.

(362) Emetin, $C_{30}H_{40}N_2O_5$, stellt ein weisses, amorphes, am Licht sich dunkel färbendes Pulver dar, welches bei 68° schmilzt und bitter resp. kratzend schmeckt. In Wasser wenig, in Petroläther und Aether leichter löslich, wird es von Benzol, Chloroform, Alkohol und Methylalkohol leicht aufgenommen.

Mit den Halogenwasserstoffsäuren und Salpetersäure tritt es zu krystallisirten Salzen zusammen, wogegen das Acetat, Oxalat und Sulfat amorph sind.

Das Platinsalz, $(C_{30}H_{40}N_2O_5 . 2HCl)PtCl_4$, stellt ein amorphes, lichtgelbes, lichtbeständiges Pulver dar. Das Bichromat, $C_{30}H_{40}N_2O_5 . H_2Cr_2O_7$, ist in Alkohol löslich und amorph.

Emetin ist bitertiär und verbindet sich demnach mit Alkyljodiden unter Wärmeentwickelung. Beim Erhitzen mit concentrirter Jodwasserstoffsäure werden vier Methylgruppen abgespalten, woraus folgt, dass es vier Methoxyle, entsprechend der Formel $C_{26}H_{28}(OCH_3)_4ON_2$, enthält. Durch Destillation mit Kaliumhydroxyd entsteht eine flüssige Base von Chinolingeruch. Mit Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung oxydirt, liefert Emetin zwei stickstoffhaltige Säuren, von denen die eine in Wasser leicht löslich ist, in haarfeinen Nadeln krystallisirt und von Ferrosalzen blutroth gefärbt wird, während die zweite in Wasser schwer löslich ist, von Ferrosulfat nicht gefärbt wird und der Nicotinsäure ähnlich ist. Diese Säure spaltet beim Verglühen Carbylamin ab und enthält also — und damit auch das Emetin selbst — eine an Stickstoff gebundene Kohlenstoffkette [1]). Voraussichtlich stellt das Emetin daher ein Pyridin- oder Chinolinderivat dar (Kunz-Krause).

Die brechenerregende Wirkung des Emetins beruht bei interner Anwendung ausschliesslich auf einer local irritirenden Wirkung. Grosse Dosen rufen bei Thieren Magen- und Darmentzündung, centrale Lähmung und Collaps mit nachfolgendem Tod hervor [2]).

Cephaëlin, $C_{14}H_{20}NO_2$ (?), krystallisirt nach Paul und Cownley aus Aether in feinen, weissen, verfilzten Nadeln, welche bei 96 bis 102° schmelzen [3]). Es ist eine starke, in Natronlauge lösliche Base, deren Salze amorph sind. Cephaëlin ist, wie erwähnt, sehr unbeständig und färbt sich, selbst bei Lichtabschluss, bald gelb.

---

[1]) Kunz-Krause, Chem. Centralbl. *1896*, II, S. 894. — [2]) Husemann-Hilger, Die Pflanzenstoffe, Bd. II, S. 1364 (1884). — [3]) Vergl. E. Merck, Jahresber. f. 1894, Januar 1895, S. 50.

C. Hymenodictin, $C_{23}H_{40}N_2$.

(363) Diese Base, welche auch Hymenodictyonin genannt wird, wurde von Naylor[1]) in der in Ostindien bei Intermittens geschätzten Rinde von *Hymenodictyon excelsum* 1883 entdeckt.

Man erhält das Alkaloid durch Vermischen der fein gepulverten Rinde mit Kalk, Trocknen des mit Wasser angerührten Gemenges und Extrahiren desselben mit Chloroform. Das Extract wird mit verdünnter Schwefelsäure geschüttelt und die saure Lösung mit Natron gefällt.

Die Base wird durch sehr langsames Verdunsten der ätherischen Lösung in mikroskopischen Nadeln erhalten, welche bitter schmecken und sich in den gewöhnlichen Solventien, ausser Wasser und Petroläther, leicht lösen. Sie erzeugt, innerlich genommen, Schwindel und Kopfweh. In schwach saurer Lösung erzeugt Bromwasser eine hellgelbe Fällung. Concentrirte Schwefelsäure löst das Alkaloid mit citrongelber, später dunkel weinrother Farbe mit bronzefarbenem Reflex.

Das Hydrochlorid, $C_{23}H_{40}N_2 . 2HCl$, und das Platinsalz, $(C_{23}H_{40}N_2 . 2HCl)PtCl_4$, sind amorph. Mit Alkohol und Aethyljodid bei 100° digerirt, tritt die Base zu dem Jodäthylat, $C_{23}H_{40}N_2 . 2C_2H_5J$, zusammen, welches in langen, zu Rosetten vereinigten Nadeln krystallisirt.

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. **16**, II, 2771 (1883); **17**, Ref. 493 (1884).

14. Basen der Familie Rutaceae.

A. Alkaloide der Angosturarinde.

(364) In der Rinde von *Galipea cusparia* (*Cusparia trifoliata*), welche als Fiebermittel angewandt wird, entdeckten Körner und Böhringer[1]) im Jahre 1883 zwei Alkaloide, Cusparin und Galipeïn. Etwas später wurde die Rinde von Beckurts und Nehring[2]) untersucht, welche das Vorkommen der genannten beiden Basen bestätigten und ausserdem zwei weitere, Galipidin und Cusparidin, entdeckten. Die Rinde enthält die Alkaloide zum Theil in freiem Zustande, da sie durch Aether extrahirbar sind. Ausserdem enthält die Rinde einen Bitterstoff, Angosturin, ein Glykosid und ein ätherisches Oel.

Die Hauptmenge der Basen wird nach Beckurts und Nehring der Rinde mittelst Aether entzogen. Das beim Abdestilliren bleibende Extract wird mit schwefelsäurehaltigem Wasser geschüttelt und die in Lösung gegangenen Basen mit Soda abgeschieden. Die erhaltene rothbraune Masse erstarrt beim Behandeln mit Petroläther zum Theil krystallinisch. Durch Krystallisiren dieses festen Productes aus einem Gemisch von Petroläther und Ligroin gelingt es die vier Basen zu isoliren und durch Umkrystallisiren der Sulfate zu reinigen. Durch Extrahiren der mit Aether behandelten Rinde mit starkem Alkohol werden weitere Mengen der Base gewonnen.

Cusparin, $C_{20}H_{19}NO_3$.

(365) Körner und Böhringer gaben diesem von ihnen 1883 entdeckten Alkaloide die Formel $C_{19}H_{17}NO_3$. Diese ist von Beckurts und Nehring in die obige, welche der Zusammensetzung seiner Derivate besser entspricht, abgeändert worden.

Cusparin lässt sich, wegen der Schwerlöslichkeit seiner Salze, leicht von den begleitenden Basen trennen. Es krystallisirt aus Petroleumäther in compacten Gebilden, welche aus breiten, bei 89° schmel-

[1]) Gazz. chim. ital. **13**, 363 (1883); Ber. deutsch. chem. Ges. **16**, 2305 (1883). — [2]) Arch. Pharm. **229**, 591 (1891); Beckurts, ibid. **233**, 410 (1895); Ber. deutsch. chem. Ges. **25**, Ref. 200; **29**, Ref. 35; Chem. Centralbl. *1892*, I, S. 328; *1895*, II, S. 826.

zenden Nadeln bestehen, löst sich leicht in Alkohol, Chloroform, Aceton, Benzol und Aether, schwerer in Ligroin. Von concentrirter Schwefelsäure wird es mit schmutzigrother, bald kirschroth werdender Farbe, von concentrirter Salpetersäure mit gelber, im concentrirten Fröhdeschen Reagens mit tiefblauer Farbe aufgelöst.

Cusparin enthält eine Methoxylgruppe und wird durch Kali in eine schwer lösliche, aromatische Säure und eine Base zerlegt, welche aus Alkohol in kleinen Nadeln krystallisirt, die, ohne zu schmelzen, bei 250° zersetzt werden (Körner und Böhringer).

Die Salze des Cusparins sind farblos und in Wasser meistens schwer löslich.

Das Hydrochlorid, $C_{20}H_{19}NO_3 . HCl + 3H_2O$, krystallisirt in Nadeln; ähnlich scheiden sich auch das Hydrobromid, $C_{20}H_{19}NO_3 . HBr$, und das sehr schwer lösliche Sulfat, $(C_{20}H_{19}NO_3)_2H_2SO_4 + 7H_2O$, aus.

Das Goldsalz, $(C_{20}H_{19}NO_3 . HCl)AuCl_3$, schmilzt bei 190°, das Platinsalz, $(C_{20}H_{19}NO_3 . HCl)_2PtCl_4 + 6H_2O$, bei 179°.

Cusparin afficirt auch in ziemlich grossen Mengen den Organismus nicht. Es ist eine tertiäre Base und tritt demnach mit Alkyljodiden zu Ammoniumsalzen zusammen.

Das Jodmethylat, $C_{20}H_{19}O_3N . CH_3J$, entsteht durch Zusammenbringen der Componenten unter Druck auf dem Wasserbade. Es krystallisirt in gelben Nadeln, die bei 186° schmelzen. Sowohl durch Einwirkung von Kalilauge wie von Silberhydroxyd bei 50° wird daraus eine in weissen Blättchen krystallisirende neue Base, Methylcusparin, $C_{20}H_{18}O_3N . CH_3 + {}^1/_2 H_2O$, vom Schmelzpunkt 190° gebildet. Diese nimmt, beim Erhitzen mit Methyljodid auf dem Wasserbade, wieder 1 Mol. Methyljodid auf, unter Bildung des Jodmethylats, $C_{20}H_{18}O_3N(CH_3)_2J$, welches bei 185° schmilzt.

Cusparidin, $C_{19}H_{17}NO_3$.

(366) Diese Base stellt das niedere Homologe des Cusparidins dar und verhält sich demselben sehr ähnlich. Sie ist eine tertiäre Base und giebt mit concentrirter Schwefelsäure eine ähnliche Reaction wie Cusparin.

Cusparidin bildet, aus Petroläther krystallisirt, ein aus Nädelchen bestehendes Krystallmehl, schmilzt bei 79° und löst sich leicht in Alkohol, Aether, Chloroform und Essigäther. Seine Salze sind farblos. Sie lösen sich leichter wie die des Cusparins, schwerer als die des Galipins und Galipidins. Die Base wurde im Jahre 1891 von Beckurts und Nehring entdeckt.

Das Hydrochlorid, $C_{19}H_{17}NO_3 . HCl + 3H_2O$, das Hydrobromid, $C_{19}H_{17}NO_3 . HBr$, und das Sulfat, $(C_{19}H_{17}NO_3)_2H_2SO_4 + 3H_2O$, krystallisiren in Nadeln.

Das Goldsalz, $(C_{19}H_{17}NO_3 . HCl)AuCl_3$, schmilzt bei 167°, die Platinverbindung, $(C_{19}H_{17}NO_3 . HCl)_2PtCl_4$, bei 182°.

Mit Methyljodid tritt Cusparidin zu der Verbindung $C_{19}H_{17}O_3N . CH_3J$ zusammen, welches ein hellgelbes, krystallinisches Pulver vom Schmelzpunkt 149° bildet.

Galipeïn, $C_{20}H_{21}NO_3$.

(367) Wie erwähnt, wurde diese Base von Körner und Böhringer im Jahre 1883 entdeckt. Die damals aufgestellte Formel wurde durch die späteren Untersuchungen von Beckurts und Nehring bestätigt.

Galipeïn krystallisirt aus Petroläther in seideglänzenden, weissen Nadeln, welche bei 115,5° schmelzen. Es ist eine tertiäre Base. Seiner Zusammensetzung nach würde es ein Dihydrocusparin darstellen, doch sind die Beziehungen zu Cusparidin nicht festgestellt worden.

Mit Säuren bildet Galipeïn gelb gefärbte Salze.

Das Hydrochlorid, $C_{20}H_{21}NO_3 . HCl + 4H_2O$, bildet Blättchen. Es tritt mit Goldchlorid und Platinchlorid zu den Verbindungen $(C_{20}H_{21}NO_3 . HCl)AuCl_3$ und $(C_{20}H_{21}NO_3 . HCl)_2PtCl_4$ zusammen, welche beide bei 174 bis 175° schmelzen.

Das Jodmethylat, $C_{20}H_{21}NO_3 . CH_3J$, bildet sich beim Erhitzen der Componenten im Rohr und krystallisirt aus Wasser in gelben, bei 146° schmelzenden Nadeln.

Galipedin, $C_{19}H_{19}NO_3$.

(368) Seiner Zusammensetzung nach ist diese von Beckurts und Nehring 1891 entdeckte Base das niedere Homologe des Galipeïns. Sie krystallisirt aus Petroläther in rhombischen, rein weissen Krystallen, welche bei 111° schmelzen, und ist in den gewöhnlichen organischen Solventien leicht löslich.

Die Salze sind schwach gelb gefärbt. Das Hydrochlorid, $C_{19}H_{19}NO_3 . HCl + 3H_2O$, bildet mit Goldchlorid und Platinchlorid die Doppelsalze $(C_{19}H_{19}NO_3 . HCl)AuCl_3$ und $(C_{19}H_{19}NO_3 . HCl)_2PtCl_4$, welche bei 167 resp. 182° schmelzen.

Auch Galipedin ist eine tertiäre Base. Das Jodmethylat, $C_{19}H_{19}O_3N . CH_3J$, ist ein gelbes, mikrokrystallinisches Pulver, welches bei 142° schmilzt.

B. Harmalin und Harmin.

(369) Die Samen der in den Steppen des südlichen Russlands häufig wild wachsenden Steppenraute (*Peganum harmala*) enthalten zwei

Alkaloide, Harmalin und Harmin. Ersteres wurde darin im Jahre 1837 von Fr. Goebel[1]) aufgefunden. Das Harmin entdeckte J. Fritzsche 1847, welcher die beiden Basen näher untersuchte[2]). Aber erst die eingehenden Untersuchungen O. Fischers[3]), die theilweise in Gemeinschaft mit Täuber ausgeführt wurden, haben zur Beurtheilung ihres inneren Baues etwas beigetragen.

Fritzsche stellte zunächst die procentische Zusammensetzung der Basen fest und ermittelte für Harmin die Formel $C_{13}H_{12}N_2O$, für Harmalin die Formel $C_{13}H_{14}N_2O$[4]). Letzteres würde demnach eine Dihydroverbindung des Harmins darstellen. In der That konnte Harmalin durch Oxydation mit Chromsäure oder Salpetersäure in Harmin übergeführt werden:

$$\underset{\text{Harmalin}}{C_{13}H_{14}N_2O} + O = H_2O + \underset{\text{Harmin}}{C_{13}H_{12}N_2O}.$$

O. Fischer und Täuber zeigten[5]), dass Harmin beim Erhitzen mit rauchender Salzsäure eine Methylgruppe in Form von Methylchlorid abspaltet und nach der Gleichung:

$$\underset{\text{Harmin}}{C_{12}H_9(OCH_3)N_2} + HCl = \underset{\text{Harmol}}{C_{12}H_9(OH)N_2} + CH_3Cl$$

in ein Phenol, Harmol, übergeht. Andererseits wird es durch Chromsäure in schwefelsaurer Lösung in eine um zwei Kohlenstoffatome ärmere, zweibasische Säure, Harminsäure, $C_{10}H_8N_2O_4$, umgewandelt. Diese spaltet bei höherer Temperatur Kohlendioxyd ab, wobei es in eine sauerstofffreie Base, das Apoharmin, übergeht:

$$\underset{\text{Harminsäure}}{C_8H_6(CO_2H)_2N_2} = 2\,CO_2 + \underset{\text{Apoharmin}}{C_8H_8N_2}.$$

Aehnlich verhält sich Harmalin. Bei der Einwirkung von Salzsäure entsteht das entsprechende Phenol, das Harmalol (O. Fischer und Täuber):

$$\underset{\text{Harmalin}}{C_{12}H_{11}(OCH_3)N_2} + HCl = \underset{\text{Harmalol}}{C_{12}H_{11}(OH)N_2} + CH_3Cl.$$

Wie Fischer später zeigte[6]), geht auch Harmalin durch Oxydation mit Chromsäure und Eisessig in Harminsäure über. Ferner nimmt Harmin, mit Natrium und Alkohol resp. Amylalkohol behandelt, vier Atome Wasserstoff auf, unter Bildung von Tetrahydroharmin:

$$C_{13}H_{12}N_2O + 4\,H = C_{13}H_{16}N_2O.$$

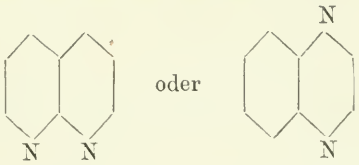
Dieselbe Base entsteht auch bei der Hydrirung des Harmalins.

[1]) Ann. Chem. Pharm. **38**, 363 (1837). — [2]) Ibid. **64**, 360 (1848); **68**, 351 (1848); **72**, 306 (1849); **88**, 327 (1853); **92**, 330 (1854); Journ. prakt. Chem. **41**, 31 (1847); **42**, 275 (1847); **43**, 144 (1848); **44**, 370 (1848); **48**, 175 (1849); **60**, 359, 414 (1853). — [3]) Fischer und Täuber, Ber. deutsch. chem. Ges. **18**, I, 400 (1885); Fischer, ibid. **22**, I, 637 (1889); **30**, III, 2481 (1897). — [4]) Ann. Chem. Pharm. **88**, 327 (1853). — [5]) Loc. cit. — [6]) Ber. deutsch. chem. Ges. **22**, I, 637 (1889).

Das durch Einwirkung von Chlorwasserstoff aus Harmin entstehende Harmol liefert beim Schmelzen mit Kali eine Säure, die Harmolsäure, $C_{12}H_{10}N_2O_3$, welche bei der Destillation in luftverdünntem Raume, unter Austritt von Kohlensäure und zwei Sauerstoffatomen, ein Phenol, $C_{11}H_{10}N_2O$, liefert.

Schliesslich konnte O. Fischer nachweisen [1]), dass sowohl Harmin, wie Harmalin, Dihydroharmalin, Apoharmin und Harminsäure, sowie das daraus durch Hydrirung entstehende Dihydroapoharmin, secundäre Basen sind. So liefern Dihydroharmalin und Dihydroapoharmin mit salpetriger Säure Nitrosamine, während sich Harmalin, Harmin, Harminsäure und Apoharmin durch Methyljodid in wohl charakterisirte, tertiäre n-Methylderivate überführen lassen, resp. Acetyl- und Benzoylderivate liefern.

Da sowohl Harmin wie Harmalin chromogene Eigenschaften zeigen, indem ihre Derivate mehr oder weniger stark gefärbt sind resp. fluoresciren, haben Fischer und Täuber [2]) ihre Zusammengehörigkeit mit den Chinoxalinen resp. Azinen für möglich gehalten und das Vorkommen einer der beiden Kerne:



in ihren Moleculen discutirt, eine Annahme indessen, die völlig hypothetischer Natur ist.

Darstellung der Basen.

(370) Harmin und Harmalin kommen nach Fritzsche [3]) an Phosphorsäure gebunden in den Tegumenten der Harmalasamen vor, während der Kern höchstens Spuren davon enthält.

Zur Isolirung und Trennung der beiden Alkaloide werden die gepulverten Samen mit Wasser ausgezogen, welches mit Essigsäure oder Schwefelsäure angesäuert ist. Man löst in der gefärbten Flüssigkeit eine hinreichende Menge Kochsalz auf, wodurch die in der Salzlösung unlöslichen salzsauren Salze der Alkaloide rasch und fast vollkommen ausgefällt werden, wenn die Lösung einen möglichst geringen Gehalt an freier Säure enthält. Die mit Farbstoffen verunreinigten salzsauren Salze werden mit Kochsalzlösung nachgewaschen und in Wasser gelöst, wobei ein Theil des Farbstoffes ungelöst bleibt. Die mit Thierkohle möglichst entfärbte, auf 50 bis 60° erwärmte Lösung wird mit Ammo-

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 30, III, 2481 (1897). — [2]) Loc. cit. — [3]) Ann. Chem. Pharm. 64, 360 (1848).

niak allmählich versetzt, wodurch zuerst das Harmin fast vollkommen frei von Harmalin gefällt wird. Aus der von Harmin abfiltrirten, noch heissen Flüssigkeit wird nachher Harmalin mit überschüssigem Ammoniak ausgefällt. Der Alkaloidgehalt der Samen beträgt etwa 4 Proc., wovon das Harmalin zwei Drittel ausmacht (Fritzsche).

Nach O. Fischer und Täuber[1]) muss man das beim Ausfällen der beiden Basen angewandte, sehr verdünnte Ammoniak der Lösung nur sehr langsam zugeben. Um die Basen in reinem Zustande zu erhalten, empfiehlt es sich, dieselben aus heissem Methylalkohol langsam zu krystallisiren, wobei sie neben einander deutlich erkannt werden können.

Harmin und Derivate.

(371) Harmin, $C_{13}H_{12}N_2O$, krystallisirt aus Holzgeist in ziemlich langen, farblosen, rhombischen Prismen, welche hart, spröde und glänzend sind und bei 256 bis 257° unter Dunkelfärbung schmelzen. Es sublimirt theilweise unzersetzt und ist optisch inactiv. Wasser nimmt es nur wenig auf, in Alkohol und Aether ist es ebenfalls schwer löslich.

Die Salze des Harmins sind farblos, aber fluoresciren in verdünnter Lösung rein indigoblau[2]).

Das Hydrochlorid, $C_{13}H_{12}N_2O.HCl + 2H_2O$, fällt aus Zusatz von überschüssiger Salzsäure fast vollständig aus, ist aber in Wasser, sowie in Alkohol löslich.

Das Platinsalz, $(C_{13}H_{12}N_2O.HCl)_2PtCl_4$, entsteht als flockiger Niederschlag, wird aber beim Erhitzen in der Flüssigkeit krystallinisch.

Mit Schwefelsäure und Oxalsäure liefert Harminsäure sowohl neutrale wie saure Salze. Mit Chromsäure entsteht ein beständiges saures Salz, $C_{13}H_{12}N_2O.H_2CrO_4$, welches in kaltem Wasser nur wenig, in heissem Wasser und sogar in verdünntem Alkohol leichter löslich ist. Es scheidet sich in öligen Tropfen aus, die bald krystallinisch erstarren.

Jodkalium und Bromkalium geben mit der essigsauren Lösung des Harmins krystallinische Niederschläge. Auch werden die Lösungen der Harminsalze durch Ferro- und Ferricyankalium, sowie Rhodankalium gefällt (Fritzsche[3]).

Wird Harmin in Holzgeist gelöst und mit Methyljodid gekocht, so bildet sich das jodwasserstoffsaure Salz des Methylharmins, $(C_{13}H_{11}ON_2.CH_3)HJ$, welches aus heissem Wasser oder Holzgeist in schönen langen Nadeln krystallisirt, die sich von 282° an dunkel färben und bei 298° vollständig schmelzen[4]). Die freie Base, das

[1]) Loc. cit. — [2]) O. Fischer und Körner, Ber. deutsch. chem. Ges. 18, I, 401 (1885). — [3]) Ann. Chem. Pharm. 64, 368 (1848). — [4]) Ber. deutsch. chem. Ges. 18, I, 401 (1885).

n-Methylharmin, $C_{13}H_{11}ON_2.CH_3$, entsteht durch Behandlung der heissen wässerigen Lösung des Hydrojodids mit Kalilauge (Fischer[1]).

Nach dem Erkalten scheiden sich schwach gelb gefärbte Nadeln aus, die, aus heissem Wasser umkrystallisirt, bei 209° schmelzen. Die Base ist in Alkohol leicht löslich und sehr schwer löslich in Aether. Charakteristisch ist die gelblichgrüne Fluorescenz der verdünnten alkoholischen Lösung, sowie die schön grüne der gelben Lösung in concentrirter Schwefelsäure. Diese gelbe Lösung wird beim Erhitzen zuerst roth, dann violett.

Das Hydrochlorid bildet farblose Nadeln und ist in Wasser schwer löslich.

Bei der Oxydation liefert Methylharmin die später beschriebene Methylharminsäure. Mit Jodmethyl und Methylalkohol unter Druck erhitzt, bildet die Base das Jodmethylat, $C_{14}H_{14}ON_2.CH_3J$, welches aus heissem Wasser in büschelförmig vereinigten Nadeln krystallisirt, deren Lösung in concentrirter Schwefelsäure stark grün fluorescirt.

(372) Tetrahydroharmin oder Dihydroharmalin, $C_{13}H_{16}N_2O$, bildet sich sowohl aus Harmin wie aus Harmalin[2]) mit Natrium und Alkohol resp. Amylalkohol. Nach Umkrystallisiren aus Alkohol erhält man spiessig verwachsene Nadeln vom Schmelzpunkt 199°, deren Lösungen eine schwach bläulichgrüne Fluorescenz zeigen, die durch Oxydationsmittel, wie Ferrichlorid oder Silbernitrat, stärker grün wird. Die Base färbt sich mit concentrirter Schwefelsäure grünlichgelb. Die kochende salzsaure Lösung färbt einen Fichtenspahn schön grün.

Tetrahydroharmalin ist eine secundäre Base und bildet ein Nitrosamin sowie ein Acetylderivat, $C_{13}H_{15}ON_2.C_2H_3O$, welches bei 239° schmilzt. Die Benzoylverbindung, $C_{13}H_{15}ON_2.C_7H_5O$, nach der Schotten-Baumann'schen Methode dargestellt, schmilzt bei 158 bis 159°.

Harmol, $C_{12}H_9(OH)N_2$, dessen Methyläther Harmin darstellt, entsteht durch Erhitzen des letzteren mit rauchender Salzsäure auf 140°[3]):

$$C_{12}H_9(OCH_3)N_2 + HCl = C_{12}H_9(OH)N_2 + CH_3Cl.$$

Aehnlich wirkt schon bei niedrigerer Temperatur Jodwasserstoffsäure. Harmol krystallisirt aus Alkohol in graugefärbten Nädelchen vom Schmelzpunkt 321°. Es besitzt den Charakter eines echten Phenols, ist in Säuren und Alkalien löslich und wird aus der alkalischen Lösung durch Kohlensäure ausgefällt. Es zeigt nun in saurer Lösung eine dem Harmin ähnliche violette Fluorescenz.

Durch Schmelzen mit Aetzkali geht Harmol nach der Gleichung:

$$C_{12}H_{10}N_2O + 4O = C_{12}H_{10}N_2O_5$$

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 30, III, 2482 (1897). — [2]) O. Fischer, ibid. 22, I, 637 (1889); 30, III, 2484 (1897). — [3]) O. Fischer und Täuber, ibid. 18, I, 402 (1885).

in die Harmolsäure über, welche aus heissem Wasser in kleinen Nadeln krystallisirt, die bei 246 bis 247° unter Zersetzung schmelzen. Beim Destilliren in luftverdünntem Raume erhält man ein in kleinen Nadeln auftretendes Sublimat, welches die Zusammensetzung $C_{11}H_{10}N_2O$ hat. Der Körper hat phenolähnliche Eigenschaften. Seine alkoholische Lösung zeigt violette Fluorescenz [1]).

(373) Harminsäure, $C_8H_6(CO_2H)_2N_2$, entsteht durch Oxydation von Harmin und Harmalin, am besten mit Chromsäure in Eisessiglösung [2]). In ähnlicher Weise entsteht sie auch aus Harmol. Sie krystallisirt aus heissem Wasser, oder beim Ausfällen der verdünnten ammoniakalischen Lösung mit Säuren, in seideglänzenden Nädelchen, die von 300° an sich dunkel färben und bei 345° unter Zersetzung schmelzen. Sie ist in heissem Wasser schwer, in Aether, Alkohol, Chloroform und Benzol fast unlöslich.

In der Harminsäure sind die basischen Eigenschaften des Harmins fast ganz verschwunden. Von den beiden Carboxylen ist eine durch den basischen Rest des Moleculs neutralisirt, indem sie sich beim Titriren wie eine einbasische Säure verhält, was sie übrigens mit vielen zweibasischen Säuren der Pyrrolidin- resp. Piperidinreihe gemein hat. Gegen Resorcin zeigt die Harminsäure das Verhalten der Phtalsäure, indem eine dem Fluorescin ähnliche, stark grüngelbe Fluorescenz auftritt. Die Harminsäure, deren verdünnte Lösungen ohne Fluorescenz sind, fluorescirt in concentrirter Schwefelsäure schön blauviolett.

n-Methylharminsäure, $C_8H_5(CO_2H)_2N_2 . CH_3$, entsteht sowohl durch Oxydation des Methylharmins mit Chromsäure, wie durch Methylirung der Harminsäure mit Kalilauge und Methyljodid. Hierbei findet, wie bei anderen Amidosäuren, keine Esterification, sondern eine Methylirung am Stickstoff statt. Die Methylharminsäure scheidet sich beim Versetzen der ammoniakalischen Lösung mit Säuren in farblosen, kurzen Prismen aus, die sich bei höherer Temperatur zersetzen. Aehnlich entsteht die n-Aethylharminsäure, $C_8H_5(CO_2H)_2N_2 . C_2H_5$, welche sternförmig gruppirte Nadeln bildet [3]).

(374) Apoharmin, $C_8H_8N_2$. Dieser Körper wird, wie erwähnt, durch Kohlendioxydabspaltung aus der Harminsäure erhalten:

$$C_8H_6(CO_2H)_2N_2 = 2\,CO_2 + C_8H_8N_2,$$

wenn diese bis zum Schmelzen erhitzt wird. Er ist eine feste Verbindung mit ausgesprochen basischen Eigenschaften und ist in Alkohol und Chloroform leicht, in Wasser ziemlich, in Aether und Benzol

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 22, I, 643 (1889). — [2]) Ibid. 18, I, 403 (1885); 22, I, 639 (1889); 30, III, 2485 (1897). — [3]) Ibid. 30, III, 2486 (1897).

schwerer löslich. Die Lösungen fluoresciren schwach bläulich. Der Schmelzpunkt liegt bei 186°. Von den Salzen sind das Gold- und Platinsalz, sowie das bei 247° schmelzende Pikrat, $C_8H_8N_2.C_6H_2(NO_2)_3OH$, charakteristisch. Das Chromat scheidet sich in gelben Nädelchen aus, die an die Luft gebracht, braun gefärbt werden. Es ist sehr beständig und verändert sich sogar durch mehrstündiges Erhitzen mit Eisessig nicht.

Beim Kochen der Base mit concentrirter Salpetersäure bildet sich ein Nitroproduct, $C_8H_7(NO_2)N_2$, welches sich aus Methylalkohol in farblosen Nadeln ausscheidet, die gegen 270° unter Zersetzung schmelzen. Durch energische Oxydation mit Kaliumpermanganat in saurer Lösung geht das Apoharmin hauptsächlich in Oxalsäure und Ammoniak über.

n-Methylapoharmin, $C_8H_7N_2(CH_3)$, mit Jodmethyl dargestellt, bildet feine Nadeln vom Schmelzpunkt 77 bis 78°, deren Lösungen in Benzol oder Aether schön bläulich fluoresciren [1]).

Dihydroapoharmin, $C_8H_{10}N_2$. Apoharmin nimmt beim Erhitzen mit concentrirter Jodwasserstoffsäure (1,75 specif. Gew.) und amorphem Phosphor auf 155 bis 165° zwei Wasserstoffatome auf, unter Bildung dieses Körpers. Er krystallisirt aus Aether, worin er leicht löslich ist, auf Zusatz von Petroläther in schönen, glänzenden Tafeln, welche bei 48 bis 49° schmelzen. Die verdünnte Lösung des schwefelsauren Salzes zeigt schön violette Fluorescenz. Die salzsaure Lösung färbt einen Fichtenspahn in der Kälte tieforange.

Das Goldsalz, $(C_8H_{10}N_2.HCl)AuCl_3$, bildet rothbraune, in Wasser schwer lösliche Nadeln, die sich beim Kochen der Lösung unter Goldabscheidung zersetzen und bei 149° unter Aufschäumen schmelzen.

Die Nitrosoverbindung, $C_8H_9N_2.NO$, bildet, aus heissem Wasser krystallisirt, lockere Nadeln, die schon auf dem Wasserbade sublimiren. Der Schmelzpunkt liegt bei 134 bis 135° [2]).

Harmalin und Derivate.

(375) Dieses von Goebel (vergl. S. 546) entdeckte Alkaloid stellt das Dihydroderivat des Harmins dar und hat demnach die Zusammensetzung $C_{13}H_{14}N_2O$. Die nach der oben (S. 547) beschriebenen Methode isolirte Base kommt aus Aethylalkohol in Rhombenoctaëdern, aus Holzgeist in kleinen, schwach gelblichen Tafeln aus, die bei 230° zusammensintern und bei 238° unter totaler Zersetzung schmelzen. Seiner geringen Wasserlöslichkeit wegen ist Harmalin fast geschmacklos, seine löslichen Salze besitzen einen rein bitteren Geschmack. Die Lösungen der Salze sind gelb gefärbt und erinnern durch die starke

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. 18, 1, 403 (1885); 30, III, 2487 (1897). — [2]) O. Fischer, ibid. 22, 1, 642 (1889).

Fluorescenz an die Acridinabkömmlinge. Das Hydrochlorid zieht auf mit Alaun gebeizten Zeugen mit reingelber Farbe von geringer Haltbarkeit. Durch kräftige Reductionsmittel wird Harmalin entfärbt.

In kaltem Alkohol ist Harmalin schwer löslich, reichlich in heissem. Aether nimmt die Base nur schwierig auf, weshalb sie aus der alkoholischen Lösung durch Aether gefällt wird. Durch Oxydationsmittel wird Harmalin zu Harmin und Harminsäure oxydirt. Natrium und Alkohol führt es in das S. 549 beschriebene Tetrahydroharmin über.

Das Hydrochlorid, $C_{13}H_{14}N_2O.HCl + 2H_2O$, bildet feine, gelbe Nadeln, die in concentrirter Salzsäure schwer löslich sind.

Das Platinsalz, $(C_{13}H_{14}N_2O.HCl)_2PtCl_4$, ist, frisch ausgefällt, ein hellgelber Niederschlag, der in der Flüssigkeit krystallinisch wird[1]).

Mit Quecksilberchlorid entsteht ein schwer lösliches, krystallinisches Doppelsalz, mit Ferrocyanwasserstoffsäure ein ziegelrothes, krystallinisches Pulver, mit Ferrocyanwasserstoffsäure dunkelgrünbraune Prismen. Sogar mit Schwefelwasserstoff verbindet sich Harmalin, wenn man concentrirtes Schwefelammonium zu der Lösung des essigsauren Salzes bringt, zu einem in feinen Prismen krystallisirenden Salz. Mit Chromsäure tritt Harmalin sowohl zu einem neutralen, wie zu einem sauren Salze zusammen. Beim Fällen eines Harmalinsalzes mit Kaliumcyanid entsteht das Hydrocyanharmalin, $C_{13}H_{14}N_2O.HCN$, welches aus Alkohol in dünnen, rhombischen Nadeln herauskommt, die bei 180° in die Base und Cyanwasserstoff zerfällt. Gegen Säuren verhält sich die Verbindung wie eine Base.

Durch Behandlung einer alkoholischen Lösung des Harmalins mit Salpetersäure entsteht Nitroharmalin, $C_{13}H_{13}(NO_2)N_2O$, welches in orangegelben, feinen Nadeln krystallisirt (Fritzsche).

Acetylharmalin, $C_{13}H_{13}ON_2.C_2H_3O$, bildet sich bei vorsichtiger Acetylirung der Base mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat bei 60°. Es krystallisirt aus wenig heissem Alkohol in farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 204 bis 205° und ist gegen Säuren sehr empfindlich.

n-Methylharmalin, $C_{13}H_{13}ON_2.CH_3$, entsteht in Form des bei 260° schmelzenden Hydrojodids, $C_{14}H_{16}N_2O.HJ$, wenn Harmalin in methylalkoholischer Lösung mit Methyljodid gekocht wird[2]). Durch Baryumhydroxyd abgeschieden und mit Aether aufgenommen, bildet die Base aus absolutem Aether nahezu farblose Kryställchen, die bei 162° unter Zersetzung schmelzen. Es addirt, mit Jodmethyl unter Druck behandelt, nochmals Methyljodid. Sogar beim Schmelzen mit Kali wird das Methylharmalin nur wenig verändert, wobei neben Ammoniak- und Methylamingeruch ein an die Pyridinbasen erinnernder Körper auftritt.

[1]) Fritzsche, Ann. Chem. Pharm. 64, 361 (1848); Fischer und Täuber, Ber. deutsch. chem. Ges. 18, I, 400 (1885). — [2]) Ibid. 18, I, 405 (1885); 30, III, 2484 (1897).

Beim Digeriren von Harmalin mit rauchender Salzsäure bei 150° [1]) entsteht, wie beim Harmin, ein phenolartiger Körper, das Harmalol, nach der Gleichung:

$$\underset{\text{Harmalin}}{C_{12}H_{11}(OCH_3)N_2} + HCl = \underset{\text{Harmalol}}{C_{12}H_{11}(OH)N_2} + CH_3Cl.$$

Das Harmalol fällt, aus der Lösung des zuerst gebildeten salzsauren Salzes mittelst heisser Sodalösung abgeschieden, in schön rothen Nadeln aus, die aus verdünntem Alkohol mit 3 Mol. Krystallwasser krystallisiren. Sein Acetylderivat, $C_{12}H_{11}N_2O(C_2H_3O)$, beim Kochen mit Acetanhydrid gebildet, stellt gelbe Krystallwarzen dar [2]).

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. **18**, I, 405 (1885); **22**, I, 638 (1889). — [2]) Ibid. **22**, I, 639 (1889).

15. Einzelne Alkaloide.

Abrotin, $C_{21}H_{22}N_2O$.

(376) Dieses Alkaloid wurde von Giacosa[1]) in nicht näher angegebener Weise aus *Artemisia abrotanum* (Fam. *Composite*) isolirt. Es stellt ein krystallinisches Pulver oder kleine weisse Nadeln dar, die in heissem Wasser wenig löslich sind und eigenthümlich riechen. Die Lösungen fluoresciren blau. Als Base ist es theils zwei-, theils einsäurig.

Das Platinsalz, $(C_{21}H_{22}N_2O.2HCl).PtCl_4$ ist schwer löslich.

Das Sulfat, $(C_{21}H_{22}N_2O)_2.H_2SO_4 + 6H_2O$, krystallisirt in Nadeln. Abrotin hemmt nicht die Gährung, wirkt aber fäulnisswidrig.

Artarin, $C_{21}H_{23}NO_4$.

(377) Nachdem Giacosa und Monari[2]) 1887 aus der Rinde von *Xanthoxylon senegalense* (Artar-root) zwei Alkaloide extrahirt hatten, wurde die in grösserer Menge enthaltene. Artarin genannte Base kurz darauf von Giacosa und Soave[3]) näher untersucht.

Zur Isolirung der Base wird die gepulverte Drogue mit Alkohol (94 Proc.) ausgezogen, das von Alkohol befreite Extract mit Natron übersättigt und mit Aether ausgeschüttelt. Man destillirt den Aether ab und fällt den Rückstand mit Salzsäure. Das erhaltene Hydrochlorid wird mit Natron zerlegt.

Das Artarin ist ein graurothes, amorphes Pulver, das sich bei 210° bräunt und bei 240° unter Zersetzung schmilzt. Es ist in Wasser fast unlöslich, etwas löslich in kochendem Alkohol. Die Lösungen reagiren alkalisch. Mit Säuren tritt die Base zu krystallisirten Salzen zusammen.

Das Hydrochlorid, $C_{21}H_{23}NO_4.HCl + 4H_2O$, bildet sehr feine Nadeln, welche wasserfrei bei 194° schmelzen, und ist in Wasser sehr schwer löslich (0,514 : 100 bei 14°).

[1]) Jahresber. *1883*, S. 1356. — [2]) Gazz. chim. ital. **17**, 362 (1887); Ber. deutsch. chem. Ges. **21**, Ref. 137 (1888). — [3]) Gazz. chim. ital. **19**, 303 (1889); Ber. deutsch. chem. Ges. **22**, Ref. 691 (1889).

Das Platinsalz, $(C_{21}H_{23}NO_4.HCl)_2PtCl_4$, ist in Wasser und Alkohol unlöslich und bildet hellgelbe, bei 290° noch nicht schmelzende Nadeln.

Auch das Nitrat ist in Wasser nur wenig löslich (Schmelzpunkt 212°). Das Sulfat, $C_{21}H_{23}NO_4.H_2SO_4 + 2H_2O$, ist dagegen löslicher und schmilzt bei 240°.

Eine zweite, in der Droge in sehr geringer Menge enthaltene Base, welche ein in hellgelben Nadeln krystallisirendes, bei 270° schmelzendes Hydrochlorid bildet, ist nicht analysirt worden.

Atherospermin, $C_{30}H_{40}N_2O_5$ (?).

(378) Diese Base wurde 1861 von Zeyer [1]) aus der als Theesurrogat dienenden und etwas purgirenden Rinde der in Südaustralien heimischen *Atherospermum moschatum* (Fam. *Monimiaceae*) isolirt.

Die Rinde wird mit schwefelsäurehaltigem Wasser ausgekocht, der Auszug mit Bleizucker gefällt, das Filtrat nach Entbleien mit Ammoniak gefällt und der Niederschlag in Alkohol aufgelöst. Man nimmt den Verdampfungsrückstand dieser Lösung in verdünnter Salzsäure auf, löst den darin durch Ammoniak erzeugten, getrockneten Niederschlag in Schwefelkohlenstoff und fällt, nach Verdunsten des letzteren, nochmals die salzsaure Lösung mit Ammoniak [2]).

Atherospermin ist ein amorphes, rein bitter schmeckendes Pulver, welches alkalisch reagirt. Es ist in Wasser fast unlöslich, in Aether schwer löslich, wird aber von Alkohol und Chloroform leicht aufgenommen. Die Base schmilzt bei 128° und verbreitet beim stärkeren Erhitzen einen an Trimethylamin erinnernden Geruch. Concentrirte Schwefelsäure nimmt Atherospermin farblos auf, die Lösung färbt sich mit Kaliumchromat grün. Die Base bildet amorphe Salze.

Carpaïn, $C_{14}H_{25}NO_2$.

(379) Der in Südamerika einheimische, nach Indien übergeführte Melonenbaum (*Carica papaya*) enthält, hauptsächlich in den Blättern, nicht aber, oder doch nur wenig, in den Früchten, Samen resp. anderen Theilen der Pflanze ein Alkaloid, Carpaïn, welches darin 1889 von M. Greshoff [3]) in dem Laboratorium von „s Lands Plantentuin“ in Buitenzorg, Java, aufgefunden wurde [4]). Es wird von ihm als gut krystallisirender Körper von sehr bitterem Geschmack beschrieben,

[1]) Vierteljahrschr. f. Pharm. **10**, 504 (1861); Jahresber. *1861*, S. 769. — [2]) Ladenburg, Handwörterbuch, Bd. I, S. 243 (1882). — [3]) Eerste Verslag van het onderzoek naar de Plantenstoffen van Nederlandsch-Indie. — [4]) Sämmtliche hier mitgetheilten Angaben finden sich in der Inauguraldissertation von J. J. L. van Rijn, Marburg 1892: „Ueber das Carpaïn, das Alkaloid der Blätter von *Carica Papaya*“; Arch. Pharm. **231**, 184 (1893); **235**, 332 (1897); Chem. Centralbl. *1893*, I, S. 1023; *1897*, I, S. 985; II, S. 554.

dessen Schmelzpunkt bei 115° liegt und welcher nicht stark giftig wirkt, aber namentlich die Herzthätigkeit beeinflusst. Später wurde die Base in der chemischen Fabrik von Merck untersucht und ihr die Formel $C_{14}H_{27}NO_2$ beigelegt. van Rijn untersuchte schliesslich im Jahre 1892 das Alkaloid eingehend und legte die Resultate in seiner Dissertation nieder. Nach ihm hat es die Zusammensetzung $C_{14}H_{25}NO_2$; jedoch ist zu erwähnen, dass die kryoskopischen Methoden ein höheres Moleculargewicht anzeigen; indessen sind die Resultate unconstant.

Zur Isolirung der Base arbeitet man nach dem Letztgenannten am besten in der Weise, dass die grob pulverisirten Blätter mit so viel ammoniakalischem Alkohol übergossen werden, dass die Flüssigkeit über der Masse stehen bleibt, dann wird im Wasserbade 8 bis 10 Stunden auf etwa 60° erwärmt. Nach zweitägigem weiteren Stehen wird die Flüssigkeit abgelassen und die Masse mit Alkohol nachgewaschen, der Alkohol bis zur dünnen Extractdicke abdestillirt und der Rückstand mit säurehaltigem Wasser so lange erhitzt, als noch Alkohol abgeht. Von einer harzigen, harten Masse nach dem Erkalten abgeschieden, wird die saure, dunkelbraune Lösung zum Syrup eingedampft und dann mit Aether ausgeschüttelt, um Farbstoffe etc. zu entfernen. Hierauf macht man das Extract mit Natronlauge alkalisch und schüttelt einige Male mit Aether aus, bis dieser kein Alkaloid mehr aufnimmt. Die gelb gefärbte ätherische Lösung giebt beim Verdunsten gut ausgebildete, gelb gefärbte Krystalle des Alkaloides, die durch mehrmaliges Umkrystallisiren aus Aether und später aus Alkohol leicht gereinigt resp. entfärbt werden.

Carpaïn zeichnet sich durch grosse Krystallisationsfähigkeit aus. Es bildet stark glänzende, farblose Prismen des monoklinen Systems, die bei 121° (corr.) schmelzen. Der Geschmack ist sehr bitter und lässt sich noch in einer Verdünnung 1 : 100 000 deutlich wahrnehmen (Greshoff). Die Base ist in Wasser unlöslich, in Chloroform in jedem Verhältniss, in Benzol zu 18,14 Proc. ($t = 16°$), in absolutem Alkohol zu 10,77 Proc. ($t = 12°$), in Alkohol vom specif. Gew. 0,95 zu 0,17 Proc. ($t = 11°$), in Aether zu 3 Proc. ($t = 12°$), in Ligroin schwer, in Petroleumäther zu 1,0 Proc. ($t = 13°$) löslich. Auch in Schwefelkohlenstoff löst es sich leicht auf, wandelt sich aber hierbei als secundäre Base (s. unten) chemisch um. Carpaïn dreht die Polarisationsebene nach rechts; bei $p = 9{,}236$, $t = 20°$ ist $[\alpha]_D = +21° 55'$. Die alkoholische Lösung reagirt mit Lackmus alkalisch, ist aber gegen Phenolphtaleïn indifferent.

(380) Dem Thierkörper einverleibt, wirkt Carpaïn nach Versuchen von Plugge hauptsächlich auf das Herz, übt aber auch auf die Respirationsorgane und das Rückenmark, nicht aber auf die peripherischen Nerven und Muskeln eine Wirkung aus. Die letale Dose ist eine

ziemlich grosse. Nach v. Oefele ist Carpaïn bei subcutaner Injection ein geeignetes Ersatzmittel für Digitalisstoffe bei Herzkrankheiten.

Die Lösung des salzsauren Salzes giebt mit Kaliumquecksilberjodid und Phosphorwolframsäure einen amorphen, weissen, Phosphormolybdänsäure einen gelblichweissen amorphen Niederschlag, während Ferrocyankalium und Gerbsäure keine Fällung erzeugt. Pikrinsäure fällt die Lösung amorph. Jodjodkalium giebt einen braunen, nicht krystallinischen Niederschlag, der bei einer Verdünnung von 1 : 250 000 noch entsteht.

Das Hydrochlorid, $C_{14}H_{25}NO_2 . HCl$, krystallisirt aus Wasser in langen Krystallnadeln, die sich bei 225° bräunen und bei höherer Temperatur zersetzen.

Das Hydrobromid, $C_{14}H_{25}NO_2 . HBr$, ist in Wasser viel schwerer als das Hydrochlorid löslich und scheidet sich daraus in weissen Nadeln aus.

Auch das Hydrojodid, $C_{14}H_{25}NO_2 . HJ$, und Nitrat, $C_{14}H_{25}NO_2 . HNO_3 + H_2O$, und besonders das letztere, sind in Wasser schwer löslich.

Das Platinsalz, $(C_{14}H_{25}NO_2 . HCl)_2PtCl_4$, ist ein in Wasser und Alkohol unlöslicher, flockiger, ockergelber Niederschlag. Das Goldsalz, $(C_{14}H_{25}NO_2 . HCl)AuCl_3 + 5H_2O$, krystallisirt aus Alkohol in citronengelben Nadeln, die wasserfrei (bei 100° getrocknet) bei 205° schmelzen. Es löst sich beim Erwärmen mit Wasser unter theilweiser Zersetzung, die sich durch Goldabscheidung kundgiebt.

Methylcarpaïn, $C_{14}H_{24}O_2N(CH_3)$, entsteht durch Einwirkung von überschüssigem Methyljodid auf die Base:

$$C_{14}H_{25}O_2N + CH_3J = C_{14}H_{24}O_2N(CH_3) . HJ.$$

Es krystallisirt aus verdünntem Alkohol in farblosen, bei 71° schmelzenden Prismen. Benzoylchlorid wirkt auf diese Base ein, woraus hervorzugehen scheint, dass sie eine Hydroxylgruppe enthält [1]).

Mit Aethyljodid tritt Carpaïn, in einer Druckflasche im Wasserbade erhitzt, zu folgendem Hydrojodid zusammen:

$$C_{14}H_{25}O_2N + C_2H_5J = C_{14}H_{24}O_2N(C_2H_5) . HJ.$$

Der Körper schmilzt bei 235° unter Zersetzung. Basen scheiden daraus das

Aethylcarpaïn, $C_{14}H_{24}O_2N . C_2H_5$, aus, welches mit Chloroform isolirt, aus Alkohol bei Zusatz von Wasser in lockeren, seideglänzenden Nadeln abgeschieden wird, die bei 91° schmelzen. Hieraus, sowie aus dem Umstande, dass sich Aethylcarpaïn mit noch 1 Mol. Aethyljodid zu einem Jodäthylat verbindet, geht hervor, dass Carpaïn eine secundäre Base ist. Durch Einwirkung von überschüssigem Silber-

[1]) van Rijn, Chem. Centralbl. *1897*, I, S. 985; II, S. 554.

oxyd auf das Jodäthylat bei 100° entsteht indess kein Ammoniumhydroxyd, sondern es wird (unter Spaltung ?) ein Körper von der Zusammensetzung eines Diäthylcarpaïns gebildet.

Dass Carpaïn jedoch eine secundäre Base ist, zeigt die Bildung der Nitrosoverbindung, $C_{14}H_{24}O_2N.NO$, welche durch Versetzen des salzsauren Salzes mit Natriumnitrit entsteht und aus Alkohol kleine, prismatische Krystalle bildet, die bei 144 bis 145° schmelzen und die Liebermann'sche Reaction zeigen. Benzoylchlorid wirkt auf die Verbindung ein, unter Bildung eines bei 100° schmelzenden Benzoylderivates, woraus auch die Gegenwart eines Hydroxyles hervorzugehen scheint. Dagegen erhält man durch Einwirkung von Benzoylchlorid und Essigsäureanhydrid auf das Carpaïn nicht die entsprechenden Acylderivate, sondern firnissartige Massen.

Carpaïn spaltet beim Destilliren mit Jodwasserstoffsäure und Phosphor bei 150° kein Methyl ab und enthält somit kein Methoxyl. Bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat in saurer Lösung entsteht, ausser Ammoniak, eine aus Wasser in kleinen Krystallen herauskommende Säure, die stickstoffhaltig ist (van Rijn).

Dioscorin, $C_{13}H_{19}NO_2$.

(381) Das Alkaloid wurde 1894 von Boorsma [1]) in den Knollen von *Dioscorea hirsuta* aufgefunden, welche in Java mit dem Namen „Gadoeng" bezeichnet werden. H. W. Schütte [2]) untersuchte es später näher und ermittelte für dasselbe die obige Zusammensetzung.

Zur Abscheidung der Base werden die in Scheiben geschnittenen, getrockneten und gepulverten Knollen mit salzsäurehaltigem Alkohol ausgezogen, aus dem Extracte durch Wasserzusatz ein grünliches Pflanzenfett abgeschieden und die Flüssigkeit zum dünnen Syrup eingedampft. Man macht mit Kali stark alkalisch, zieht mit Chloroform aus und verdunstet das Lösungsmittel. Der Rückstand wird mit Salzsäure neutralisirt, zur Trockne verdampft und das salzsaure Salz aus absolutem Alkohol wiederholt umkrystallisirt. Die hieraus abgeschiedene Base bleibt, mit Chloroform aufgenommen, nach Verdunsten desselben als allmählich erstarrender Syrup zurück.

Dioscorin bildet gelbgrüne, platte Krystalle vom Schmelzpunkt 43,5°, die bitter schmecken und hygroskopisch sind. Es ist in Wasser, Alkohol, Aceton und Chloroform leicht, in Aether, Benzol wenig löslich. Die wässerige Lösung bläut Lackmuspapier, und Ammoniak wird aus seinen Salzen durch die Base abgeschieden. Die Wirkung des Dioscorins auf den thierischen Organismus gleicht der des Pikrotoxins, ist aber schwächer. Es ist ein heftiges Krampfgift und wirkt auf das

[1]) Mededeelingen uits Lands Plantentuin XIII, Batavia 1894. — [2]) Chem. Centralbl. *1897*, II, 130.

centrale Nervensystem ein, dessen Lähmung es schliesslich bewirkt. Dagegen ist es auf die peripheren Nervenendigungen, sowie auf die Muskeln ohne Einwirkung. Auch ist es kein Protoplasmagift und verändert die rothen Blutkörperchen nicht.

Mit Schwefelsäure und jodidfreiem Kaliumjodat giebt Dioscorin eine braungelbe, rasch blauviolett werdende Färbung. Von Nitroprussidnatrium in Gegenwart von Kaliumhydroxyd oder Natriumhydroxyd wird die Base rothviolett gefärbt, ebenso beim Erwärmen mit Schwefelsäure. Mit Pikrinsäure entsteht ein gelber, bei 184° schmelzender Niederschlag.

Bei der Alkaloidanalyse nach Dragendorff geht Dioscorin beim Ausschütteln der alkalischen Lösung in das Benzol, nach Stas-Otto in den Alkohol über.

Das salzsaure Salz, $C_{13}H_{19}NO_2 . HCl + 2H_2O$, krystallisirt aus absolutem Alkohol in sternförmig vereinigten Nadeln oder rautenförmigen Täfelchen, die bei 100° wasserfrei werden und bei 204° schmelzen. Es ist rechtsdrehend: $[\alpha]_D = +4^0\ 40'$.

Das Platinsalz, $(C_{13}H_{19}NO_2 . HCl)_2PtCl_4 + 3H_2O$, bildet gut ausgebildete, orangegelbe Täfelchen, welche wasserfrei bei 199 bis 200° unter Aufschäumen schmelzen.

Das Goldsalz, $(C_{13}H_{19}NO_2 . HCl)AuCl_3 + {}^1/_4 H_2O$, schmilzt wasserfrei bei 171°.

Fumarin, $C_{21}H_{19}NO_4$.

(382) Diese 1829 im Kraute von *Fumaria officinalis* von Peschier[1]) entdeckte Base kommt auch nach Battandier[2]) in der Rinde und dem Holze von *Bocconia frutescens* vor. Auch in der *Papaveracee Glaucium corniculatum* ist sie aufgefunden worden. Sie wurde von Hannon[3]), Preuss[4]) und Reichwald[5]) näher untersucht, ist aber trotzdem nur wenig bekannt.

Fumarin krystallisirt in unregelmässig sechsseitigen, monoklinen Prismen, welche bei 199° schmelzen, alkalisch reagiren und bitter schmecken. Die Löslichkeit beträgt bei 18,5° in Chloroform 1 : 11,2, in Benzol 1 : 78,7, in absolutem Aether 1 : 822,9, in absolutem Alkohol 1 : 829, in Wasser 1 : 3183. Concentrirte Schwefelsäure wird von der Base dunkelviolett gefärbt.

Das Hydrochlorid und Sulfat treten in schwer löslichen Prismen auf, das Acetat in seideglänzenden Nadelbüscheln. Das Platinsalz, $(C_{21}H_{19}NO_4 . HCl)_2PtCl_4$, und Goldsalz $(C_{21}H_{19}NO_4 . HCl)AuCl_3$, sind beide amorph (Reichwald).

---

[1]) Ladenburg, Handwörterbuch, Bd. I, S. 388 (1882). — [2]) Bull. soc. chim. [3] 15, 541 (1896). — [3]) Ladenburg, loc. cit. — [4]) Zeitschr. f. Chem. *1866*, S. 414. — [5]) Jahresber. *1889*, S. 2010.

Lobelin, $C_{18}H_{23}NO_2$.

(383) Dass die in der ärztlichen Praxis angewandte *Lobelia inflata*, welche in Nordamerika wild wächst, ungemein giftige Bestandtheile enthält, ist seit geraumer Zeit bekannt. Der Erste, welcher einen basischen Bestandtheil, das Lobelin, aus der Drogue isolirte, dürfte Colhaun [1]) gewesen sein, welcher fand, dass das Kraut der Pflanze eine alkalisch reagirende, mit Säuren zu Salzen zusammentretende Substanz enthält. Eingehendere Untersuchungen wurden später von verschiedenen Forschern [2]) vorgenommen, deren Resultate jedoch von einander abweichen. Erwähnt sei hier nur, dass Lewis [3]) die Base als gelbliche Substanz mit Honigconsistenz beschrieb, welche in der Pflanze an eine organische Säure, die Lobeliasäure, gebunden vorkomme, an der Luft verharzt und sonst leicht veränderlich ist; Säuren und Alkalien sollen daraus Zucker abspalten.

Die älteren widersprechenden Angaben über die Base beruhen auf ungenügender Reinigung des Materials, sowie auf der leichten Veränderlichkeit desselben. Nach einer eingehenden Untersuchung von Siebert [4]) kommt dem reinen Lobelin die Formel $C_{18}H_{23}NO_2$ zu, welche durch die Analyse mehrerer gut krystallisirender Salze gestützt wird. Dieser Arbeit entnehmen wir die folgenden Daten über die Base.

Zur Darstellung derselben wird das fein gepulverte Kraut oder der Samen mit möglichst wenig essigsäurehaltigem Wasser wiederholt durchfeuchtet und stehen gelassen, die entstandenen dunkelbraunen Flüssigkeiten durch Pressen abgetrennt, vereinigt und mit Natriumbicarbonat bis zur stark alkalischen Reaction versetzt. Das Extract wird dann mit Aether durchgeschüttelt und das gelöste Alkaloid in möglichst wenig schwefelsäurehaltigem Wasser aufgenommen. Es wird nachher noch zwei Mal derselben Behandlung unterzogen. Beim Verdunsten des zum letzten Male angewandten Aethers bleibt das Lobelin als gelb gefärbtes, honigartiges Liquidum rein zurück.

Lobelin zeigt stark alkalische Reaction. Es löst sich in Alkohol leicht, schwerer in Chloroform, Aether und Petroläther und ist in Wasser schwer löslich. Beim Kochen mit Kalilauge tritt ein pyridinähnlicher Geruch auf. Mit Natronkalk erhitzt, wird ein stark pyridinartig riechendes, öliges Liquidum gebildet. Beim Erhitzen auf 100° verharzt Lobelin unter Gewichtsverlust, und indem es sich dunkel färbt, vollständig.

Concentrirte Schwefelsäure bringt eine gelblichröthliche Färbung hervor, Vanadinschwefelsäure färbt die Base sofort schön violett, welche Farbe bald in Braun übergeht.

---

[1]) Journ. Pharm. [2] **20**, 545. — [2]) Ein Verzeichniss der älteren Arbeiten findet sich bei Husemann-Hilger, Die Pflanzenstoffe **2**, 1346 (1884), vor. — [3]) Jahresber. *1878*, S. 957. — [4]) Inaug.-Dissert., Marburg 1891.

Der beim Pulvern der Salze erzeugte Staub wirkt sowohl auf die Lunge, wie auf die Nasenschleimhäute heftig reizend ein. Lobelin ist ein auf das respiratorische Centrum lähmend wirkendes Gift, welches bei Katzen die Temperatur herabsetzt und den Blutdruck unter Reizung des peripherischen vasamotorischen Nerven steigert.

Das salzsaure Salz, $C_{18}H_{23}NO_2 . HCl + H_2O$, krystallisirt, beim Auflösen von frisch bereitetem Lobelin in salzsäurehaltigem Wasser, nach einiger Zeit in schönen, bei 129° schmelzenden Nadeln. Hat die Base längere Zeit hindurch gestanden, so bildet sich nur ein amorphes Salz.

Das Platinsalz, $(C_{18}H_{23}NO_2 . HCl)_2PtCl_4 + 3H_2O$, fällt aus der alkoholischen Lösung des salzsauren Salzes mit Platinchlorid krystallinisch aus. Auch das Goldsalz ist krystallisirt erhalten worden (Siebert).

Loxopterygin, $C_{26}H_{34}N_2O_2$ (?).

(384) Diese Base wurde, neben einer anderen, von Hesse[1]) in der rothen Quebrachorinde (aus der zur Familie *Anacardiaceae* gehörenden *Loxopterygium Lorentzii*) entdeckt, welche früher an Stelle der echten Quebracho blanco von Amerika (der Argentinischen Republik) importirt wurde.

Zur Isolirung der Basen wird die zerkleinerte Rinde mit Alkohol ausgekocht, das Extract nach Verjagen des Alkohols mit Natronlauge übersättigt und mit Aether extrahirt. Wird der Aetherrückstand in verdünnter Essigsäure gelöst, so fällt Rhodankalium ein zweites, bisher nicht untersuchtes Alkaloid aus, während Loxopterygin fast vollständig gelöst bleibt und durch Ammoniak abgeschieden werden kann. Es wird durch Auflösen in Essigsäure, Kochen der Lösung mit Thierkohle und Ausfällen mit Ammoniak gereinigt.

Loxopterygin stellt amorphe Flocken dar, welche bei 81° schmelzen und sehr leicht in Aether, Alkohol, Chloroform, Benzin und Aceton, wenig in kaltem Wasser löslich sind. Es reagirt stark basisch und schmeckt intensiv bitter. In concentrirter Salpetersäure löst sich Loxopterygin mit blutrother Farbe, die bald heller wird. Concentrirte Schwefelsäure nimmt es mit gelblicher Farbe auf, die auf Zusatz von wenig Molybdänsäure erst violett, dann blau wird.

Die salzsaure Lösung des Alkaloids giebt mit Quecksilberchlorid einen amorphen, weissen Niederschlag, mit Goldchlorid eine flockige, gelbe Fällung. Das Platinsalz ist auch ein flockiger, gelber Niederschlag.

Lycorin, $C_{32}H_{32}N_2O_8$, und Sekisanin, $C_{34}H_{36}N_2O_9$ (?).

(385) Die in Japan heimische *Lycoris radiata* (s. *Nerine japonica*) enthält in ihren Zwiebeln zwei Alkaloide, welche daraus von Mori-

[1]) Ann. Chem. Pharm. 211, 274 (1882).

shima [1]) 1897 isolirt wurden. Zu dem Ende wurden die entschälten, zerkleinerten und an der Luft getrockneten Zwiebeln längere Zeit mit 80 proc. Weingeist extrahirt. Zur Entfernung von fremden Substanzen wird der Rückstand mit Kalk versetzt und mit Alkohol ausgeschüttelt, die Lösung mit Essigsäure angesäuert und eingedampft. Der Rückstand wird später mit Kalkmilch alkalisirt und die Alkaloide mit Essigester ausgezogen. Man führt sie dann durch Schütteln dieser Lösung mit schwefelsäurehaltigem Wasser in Salze über und fällt das Lycorin mit Soda als krystallinischen Niederschlag aus. Man reinigt die Base durch wiederholtes Auflösen in einer Säure und Ausfällen mit Soda und krystallisirt sie aus verdünntem Alkohol um.

Lycorin, $C_{32}H_{32}N_2O_8$, scheidet sich in ziemlich grossen, farblosen, polyëdrischen Krystallen ab, die sich bei 250° zersetzen und in Wasser, Alkohol, Aether und Chloroform nur wenig löslich sind. Es wird von concentrirter Schwefelsäure zunächst farblos gelöst, die Lösung wird bald ockergelb. Concentrirte Salpetersäure nimmt es mit bräunlichgelber Farbe auf. Molybdänsaures Natrium und concentrirte Schwefelsäure erzeugt eine schmutziggrüne, später blaue Färbung. Bei Warmblütern wirkt Lycorin zuerst brechenerregend, dann bewirkt es Durchfälle und schliesslich den Tod unter Lähmung des Centralnervensystems. Bei Fröschen führt die Base durch Lähmung der Herzmusculatur Stillstand des Herzens herbei. Von den Alkaloidreagentien wird das Lycorin gefällt.

Das salzsaure Salz, $C_{32}H_{32}N_2O_8 . 2\,HCl + 2\,H_2O$, krystallisirt in feinen Nadeln, welche bei 208° schmelzen. Die anderen Salze krystallisiren nicht.

Sekisanin, $C_{34}H_{36}N_2O_9$ (?). Werden die Mutterlaugen von der Lycorindarstellung mit Aether ausgeschüttelt und der ölige Rückstand in Alkohol gelöst, so krystallisirt diese Base beim Stehen aus. Es bildet aus verdünntem Alkohol lange, farblose, vierseitige Säulen, die bei circa 200° schmelzen. Das Alkaloid ist in Wasser, Aether, Chloroform, Benzol sehr wenig, in Alkohol ziemlich leicht löslich.

Sekisanin wird von allen Alkaloidreagentien gefällt. Concentrirte Schwefelsäure, sowie concentrirte Salpetersäure löst es mit gelber Farbe. Schwefelsäure und molybdänsaures Natron färbt es gelb.

Das Platinsalz schmilzt bei 194°.

Menispermin, $C_{18}H_{24}N_2O_2$ (?).

(386) Diese Base wurde 1834 von Pelletier und Couerbe [2]) neben dem gleich (?) zusammengesetzten Paramenispermin in den

[1]) Arch. f. experim. Patholog. u. Pharmak. 40, 221 (1897); Chem. Centralbl. *1898*, I, S. 254. — [2]) Ann. Chem. Pharm. 10, 198 (1834).

Schalen von Kokkelskörnern (aus *Anamirta cocculus*, Familie *Menispermaceae*) aufgefunden. Die Schale wird zur Isolirung der Basen mit Alkohol extrahirt, das Extract nach Abdestilliren des Alkohols in heissem, angesäuertem Wasser gelöst, die basischen Producte mit Ammoniak ausgefällt, abfiltrirt und in verdünnter Essigsäure aufgelöst. Man fällt die Basen von neuem mit Ammoniak, löst dieselben nach dem Trocknen in Alkohol und lässt die Lösung an der Luft verdunsten. Die ausgeschiedenen Krystalle werden nach dem Waschen mit kaltem Alkohol mit Aether behandelt, welcher Menispermin auflöst, während Paramenispermin ungelöst bleibt.

Menispermin bildet vierseitige, bei 120° schmelzende Prismen, welche in Wasser unlöslich, in kaltem Alkohol und in Aether löslich sind. Die Base ist geschmacklos und nicht giftig. Das Sulfat krystallisirt in Prismen.

Paramenispermin ist in Dosen bis 0,4 g auf Menschen ohne Wirkung. Es krystallisirt in vierseitigen Prismen vom Schmelzpunkt 250°, welche von kaltem Alkohol leicht, von Wasser und von Aether nur wenig gelöst werden.

Nupharin, $C_{18}H_{24}N_2O_2$.

(387) In einer ausführlichen Untersuchung über die Bestandtheile der Rhizome einiger *Nymphea*arten isolirte Grüning[1]) 1882 aus dem Rhizom von *Nuphar luteum* oder *Nymphea lutea* (Familie *Nymphaeaceae*) ein Alkaloid Nupharin als weisse, bröckelige Masse, welche in den gewöhnlichen Solventien, mit Ausnahme von Ligroin, löslich ist und mit den Alkaloidreagentien Fällungen giebt. Für dasselbe wurde die obige Zusammensetzung ermittelt.

Nupharin ist inactiv.

Piperovatin, $C_{16}H_{21}NO_2$.

(388) Dunstan und Garnett[2]) isolirten 1894 aus *Piper ovatum*, einer in Trinidad heimischen *Piperacea*, einen krystallisirten, physiologisch wirksamen Körper von obiger Zusammensetzung, welcher Piperovatin genannt wurde. Derselbe findet sich, neben einem Terpen, hauptsächlich in den Blättern, aber auch in den Wurzeln und Stengeln.

Zur Isolirung des Piperovatins wird das dunkelgefärbte ätherische Extract von Aether und flüchtigen Oelen durch Verdunstung befreit und dann mit heissem 13 proc. Alkohol ausgezogen. Die filtrirte Lösung scheidet beim Abkühlen Krystalle des Alkaloids ab, welche aus 40 proc. Alkohol oder Aetheralkohol umkrystallisirt werden (Dunstan und Carr[3]).

[1]) Ber. deutsch. chem. Ges. **16**, I, 969 (1883). — [2]) Chem. News **71**, 33 (1895); Chem. Centralbl. *1895*, I, S. 492. — [3]) Chem. News **72**, 278 (1896); Chem. Centralbl. *1896*, I, S. 208.

Piperovatin besitzt keine basischen Eigenschaften. Es ist in Wasser nahezu unlöslich, sehr schwer löslich in Aether und Ligroin, leicht löslich in Alkohol, Aceton, Chloroform und wird durch Wasserzusatz zur alkoholischen Lösung in Form dünner Krystalle abgeschieden. Verdünnte Säuren und Alkalien nehmen es nicht auf. Das Alkaloid lähmt die motorischen und sensiblen Nerven vorübergehend, ist ein Herzgift und ruft tonische Krämpfe hervor, die den durch Strychnin verursachten ähnlich sind.

Durch Erhitzen von Piperovatin mit Wasser auf 160° entsteht eine flüchtige Base, welche wahrscheinlich ein Piperidinderivat ist, ausserdem eine Säure und ein nach Anisol riechendes Oel, welches beim Behandeln mit Natron Phenol geben soll.

Retamin, $C_{15}H_{26}N_2O$.

(389) Die jungen Zweige und die Rinde der zur Familie *Retama sphaerocarpa* gehörigen Pflanze enthalten nach Battandier und Malosse[1]) das obige Alkaloid. Bei seiner Isolirung erhält man aus 1 kg der frischen Pflanze 4 g der Base. Retamin krystallisirt aus Petroläther in Nadeln, aus Alkohol in Blättchen und schmilzt bei 162°. Es löst sich leicht in Wasser, Aether, leichter in Chloroform; 100 cbcm absoluter Alkohol lösen 1,964 g der Base. Sie ist rechtsdrehend, $[\alpha]_D = +43{,}11$ bis 43,15. Sie schmeckt bitter, ist aber physiologisch unwirksam.

Retamin ist eine starke, ein- oder zweisäurige Base, welche Ammoniaksalze besonders in der Wärme zerlegt und Phenolphtaleïn färbt. Es besitzt stark reducirende Eigenschaften, wird von Wismuthkaliumjodid, aber nicht von Platinchlorid gefällt. Die Salze, mit Ausnahme des Nitrates, krystallisiren schön.

Mit Schwefelammonium giebt Retamin die Sparteïnreaction. Seiner Zusammensetzung nach ist es ein Oxysparteïn, zeigt sich aber mit dem bekannten Oxysparteïn (S. 153) nicht identisch.

Ricinin, $C_{17}H_{18}N_4O_4$.

(390) Im Jahre 1864 entdeckte Tuson[2]) in den Samen von *Ricinus communis* (Familie *Euphorbiaceae*) eine krystallisirte, giftige Base, Ricinin, welche er näher beschrieb. Das Alkaloid wurde später (1895) von Soave[3]) eingehender untersucht; derselbe ermittelte für dasselbe die obige Zusammensetzung.

Nach Soave isolirt man das Ricinin in folgender Art: Die vom Oel abgepressten Samen werden mit siedendem Wasser ausgezogen, der Extract auf dem Wasserbade verdunstet und der Rückstand mit

[1]) Compt. rend. **125**, 360 (1897); Chem. Centralbl. *1897*, II, S. 593. — [2]) Jahresber. *1864*, S. 457; *1870*, S. 877. — [3]) Chem. Centralbl. *1895*, I, S. 853.

Alkohol extrahirt. Nach Abtreiben des Alkohols wird der verbleibende Rückstand mit stark verdünnter Natronlauge behandelt, wobei die Verunreinigungen in Lösung gehen, während das Ricinin zurückbleibt und aus Alkohol oder Wasser umkrystallisirt wird.

Ricinin bildet rectanguläre Prismen oder Tafeln, welche bei 194° schmelzen und bei 175° wieder erstarren. Es sublimirt beim Erhitzen unzersetzt, schmeckt deutlich bitter, reagirt in wässeriger Lösung neutral und ist optisch inactiv. Es löst sich leicht in Wasser und Weingeist; auch Chloroform, Benzol und Aether nehmen es leicht auf. Mit Kali geschmolzen, wird dem Ricinin Ammoniak entzogen.

Die farblose Lösung in concentrirter Schwefelsäure wird durch einige Krystalle von Kaliumdichromat erst gelbgrün, dann prachtvoll grün gefärbt, wodurch selbst Spuren von Ricinin nachgewiesen werden können. Von den Alkaloidreagentien üben nur Quecksilberchlorid- und Jodjodkalium eine Wirkung aus.

Soave fand, im Gegensatz zu Tuson, dass dem Ricinin Salzbildung mit Säuren abgeht. Ersterer hält es deshalb nicht für ein Alkaloid.

Die Quecksilberchloridverbindung hat die Zusammensetzung $C_{17}H_{18}N_4O_4 . 2\,HgCl_2$ und schmilzt bei 204°.

Nach Soave bildet Ricinin bei der Einwirkung von Chlor und Brom Substitutionsproducte von der Formel $C_{17}H_{16}Cl_2N_4O_4$ und $C_{17}H_{16}Br_2N_4O_4$, welche bei 240 resp. 247° schmelzen. Oxydationsmittel greifen das Ricinin an, unter Bildung der Ricininsäure, einer bei 295° schmelzenden zweibasischen Säure von der Formel $C_{15}H_{14}N_4O_4$, welche auch, neben Methylalkohol, beim Verseifen von Ricinin mit Natronlauge entsteht:

$$C_{17}H_{18}N_4O_4 + 2\,H_2O = C_{15}H_{14}N_4O_4 + 2\,CH_3OH.$$

Ricinin ist also der Dimethylester der Ricininsäure:

Ricinin	Ricininsäure
$C_{13}H_{12}(CO_2CH_3)_2N_4$	$C_{13}H_{12}(CO_2H)N_4$.

Senecionin, $C_{18}H_{25}NO_6$.

(391) Diese Base wurde 1895 von Grandval und Lajoux[1]) in dem zur Familie *Compositae* gehörenden Kreuzkraute (*Senecio vulgaris*) aufgefunden, welches nach der Jahreszeit wechselnde Mengen davon und daneben ein anderes, nicht analysirtes Alkaloid, das Senecin, enthält.

Zur Isolirung der Base wird die feingepulverte Droge (5 Thle.) mit einem gut durchgeschüttelten Gemisch von Aether (5 Thle.) und Ammoniakflüssigkeit (1 Thl.) angefeuchtet und durchgearbeitet und

[1]) Compt. rend. **120**, 1120 (1895); Bull. soc. chim. [3] **13**, 942 (1895); Chem. Centralbl. 1895, II, S. 136.

die Masse mit Chloroform im Extractionsapparate erschöpft. Nach Abdestillation des Chloroforms wird der Rückstand mit 10 proc. Schwefelsäure digerirt und die Fette, Harze etc. durch Filtriren abgetrennt. Die mit Ammoniak abgeschiedene, braun gefärbte Rohbase behandelt man mit 80 proc. Alkohol, wodurch das Alkaloid weiss wird. In heissem absoluten Alkohol aufgelöst, krystallisirt das Senecionin beim Abkühlen rein aus, während Senecin in den Mutterlaugen gelöst bleibt.

Senecionin, $C_{18}H_{25}NO_6$, krystallisirt aus absolutem Alkohol in rhombischen Tafeln, welche bitter schmecken, wenig in Aether, leicht in Chloroform löslich und linksdrehend sind; $[\alpha]_D = -80{,}49^0$. 100 Thle. Alkohol lösen von der Base bei 18° 0,64 Thle. Die Salze sind nicht krystallinisch erhalten. Senecionin hat reducirende Eigenschaften, da es mit Ferrichlorid und Kaliumferricyanid Berlinerblau bildet. Durch Kaliumpermanganat und Schwefelsäure wird es violett gefärbt.

Senicin wird aus den Mutterlaugen in der Weise dargestellt, dass der Verdampfungsrückstand derselben mit Aether behandelt, das gelöste Product in heissem Wasser gelöst und die Lösung mit Weinsäure angesäuert wird. Aus der filtrirten Lösung scheiden sich Nadeln des schwer löslichen, weinsauren Salzes aus. Die freie Base krystallisirt aus Aether in Schuppen, die sich gegen Ferricyankalium und Kaliumpermanganat wie Senecionin verhalten. Schwefelsäure färbt es zuerst gelb, dann rothbraun; mit Salpetersäure wird es violettroth, mit Vanadinschwefelsäure violettbraun gefärbt.

Sinapin, $C_{16}H_{23}NO_5$.

(392) Diese Base wurde 1825 von Henry und Garot als rhodanwasserstoffsaures Salz (Schwefelcyansinapin) aus dem weissen Senf, den Samen der Cruciferae *Sinapis alba*, isolirt. v. Babo und Hirschbrunn[1]) erkannten zuerst die chemische Natur des Schwefelcyansinapins und lehrten es in reinem Zustande darzustellen. Nach Will und Laubenheimer[2]) entsteht das Sinalbin, in Form seines zweifach schwefelsauren Salzes, bei der Behandlung des im weissen Senf vorhandenen Glykosides Sinalbin, $C_{30}H_{42}N_2S_2O_{15} + 3H_2O$, mit dem Fermente Myosin; zugleich entsteht Zucker und Sinalbinsenföl.

Zur Isolirung des Sinapins verfährt man nach Remsen und Coale[3]) in der Weise, dass man den Senfsamen mit 95 proc. Alkohol auskocht und die eingeengten alkoholischen Auszüge mit alkoholischer Rhodankaliumlösung fällt. Das ausfallende rhodanwasserstoffsaure Salz wird aus Wasser umkrystallisirt, in Alkohol aufgelöst und durch Zusatz von concentrirter Schwefelsäure in das zweifach saure Sulfat übergeführt.

[1]) Ann. Chem. Pharm. **84**, 10 (1852). — [2]) Ibid. **199**, 162 (1879). — [3]) Amer. chem. Journ. **6**, 52 (1884).

Löst man dieses in Wasser und versetzt mit der zur Ausfällung der Schwefelsäure genau berechneten Menge Barytwasser, so enthält die resultirende, intensiv gelb gefärbte, alkalisch reagirende Lösung Sinapin.

Die freie Base ist äusserst leicht veränderlich und lässt sich nicht aus der Lösung abscheiden. Wie v. Babo und Hirschbrunn nachgewiesen haben, ist dieselbe als ein Ester des Cholins zu betrachten, da sie beim Kochen mit Alkalien in Cholin und Sinapinsäure zerfällt:

$$\underset{\text{Sinapin}}{C_{16}H_{23}NO_5} + H_2O = \underset{\text{Cholin}}{C_5H_{13}NO} + \underset{\text{Sinapinsäure}}{C_{11}H_{12}O_5}.$$

Die gebildete, bei 191 bis 192° schmelzende Sinapinsäure giebt beim Schmelzen mit Kaliumhydroxyd Pyrogallol und wurde früher als Butylengallussäure betrachtet, während ihre bisher unaufgeklärte Constitution nach Gadamer[1]) eine andere ist.

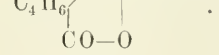
Das Sinapin bildet einige wohl charakterisirte Salze.

Das zweifach saure Sulfat, $C_{16}H_{23}NO_5 . H_2SO_4 + 3\,H_2O$, krystallisirt in rectangulären Blättchen, welche bei 127° schmelzen (Gadamer) und in Wasser und kochendem Alkohol leicht löslich sind.

Das Rhodanat oder Schwefelcyansinapin, $C_{16}H_{25}NO_5 . CNSH$, bildet farblose, glasglänzende, feine Prismen oder Nadeln von bitterem Geschmack, welche bei 176° schmelzen (Remsen und Coale). Es ist in kaltem Wasser und Alkohol schwer löslich.

Stachydrin, $C_7H_{13}NO_2 + H_2O$.

(393) v. Planta und E. Schulze[2]) fanden zuerst 1890 in dem Safte der Wurzelknollen von *Stachys tubifera* (Familie *Labiateae*), ausser Glutamin, Tyrosin und Stachylose eine organische, dem Betaïn ähnliche, neutral reagirende Base, welche sie Stachydrin nannten und der sie die obige Zusammensetzung beilegten. Nach einer späteren Untersuchung von Jahns[3]) enthält Stachydrin die Carboxylgruppe, da es sich durch Auflösen in Methylalkohol und Einleiten von Chlorwasserstoff in den Methylester, $C_7H_{12}(CH_3)NO_2$, überführen lässt. Andererseits wird aus demselben beim Einkochen mit sehr concentrirter Kalilauge reines Dimethylamin entbunden; es scheint also eine dimethylirte Amidosäure, $C_4H_6[N(CH_3)_2] . CO_2H$, zu sein, deren neutrale Reaction auf eine betaïnähnliche Bindung resp. innere Salzbildung zurückzuführen wäre, im Sinne der Formel



[1]) Chem. Centralbl. *1896*, II, 922. — [2]) Ber. deutsch. chem. Ges. **23**, I, 1699 (1890); **26**, I, 939 (1893). — [3]) Ibid. **29**, II, 2065 (1896).

Ob der Körper als eine Dimethylaminoangelicasäure, welche Möglichkeit von Jahns in Betracht gezogen wird, aufzufassen ist, bleibt noch unentschieden.

Stachydrin krystallisirt aus Alkohol-Aether in farblosen, an der Luft zerfliesslichen Krystallen, welche 1 Mol. Krystallwasser enthalten; beim Erhitzen auf 100° werden die Krystalle undurchsichtig und wasserfrei.

Das Hydrochlorid, $C_7H_{13}NO_2 . HCl$, bildet aus Wasser oder Alkohol wasserfreie Prismen, welche luftbeständig sind und sauer reagiren.

Das Goldsalz, $(C_7H_{13}NO_2 . HCl) . AuCl_3$, krystallisirt aus heisser, verdünnter Salzsäure in rhombischen Blättchen, die unter Wasser schmelzen und getrocknet zwischen 190 und 210° unscharf schmelzen.

16. Glyko-Alkaloide.

(394) Diese Verbindungen bilden den Uebergang von den Alkaloiden zu den Glykosiden, indem sie die Natur der beiden Körpergruppen in sich vereinigen. Sie sind nämlich einerseits Basen mit mehr oder weniger stark ausgeprägten physiologischen Wirkungen, andererseits liefern sie bei der hydrolytischen Spaltung Glykose neben einem oder mehreren anderen Producten.

Hierher gehören Achilleïn, $C_{20}H_{38}N_2O_{15}$, und wahrscheinlich auch sein Verwandtes, Moschatin, $C_{21}H_{27}NO_7$, Solanin, $C_{52}H_{93}NO_{18}$, sowie Vicin, $C_{28}H_{51}N_{11}O_{21}$, und Convicin, $C_{10}H_{14}N_3O_7$.

Achilleïn.

(395) Im Jahre 1846 untersuchte Zanon[1]) die Schafgarbe (*Achillea millefolium*) und fand darin einen Bitterstoff, Achilleïn, der jedoch nicht analysirt wurde. Später (1870) beschäftigte sich v. Planta[2]) mit der Untersuchung einer verwandten Pflanze, des Iva oder Wildfräuleinkrautes (*Achillea moschata*), welches damals zur Bereitung des beliebten Ivabitters und Ivaliqueurs angewandt wurde. Er fand darin einen bitterschmeckenden Stoff, der die Eigenschaften des Achilleïns von Zanon hatte, von der Zusammensetzung $C_{20}H_{38}N_2O_{15}$. Danach zeigte sich das Achilleïn stickstoffhaltig; ausserdem hatte es basische Eigenschaften. Beim Kochen mit verdünnten Säuren verwandelt es sich in das unten stehende Achilletin, $C_{11}H_{17}NO_4$; nebenbei scheint sich Ammoniak zu bilden. Neben Achilleïn fand v. Planta in der Pflanze einen zweiten stickstoffhaltigen Stoff, Moschatin, von der Zusammensetzung $C_{21}H_{27}NO_7$.

Zur Isolirung des Achilleïns und Moschatins bediente sich v. Planta des folgenden Verfahrens. Das gröblich gepulverte, vor der Blüte gesammelte und getrocknete Kraut wird mit Wasserdampf behandelt, bis kein ätherisches Oel mehr übergeht, der wässerige, in dem Destillationsgefässe zurückbleibende Decoct eingedampft und mit kaltem Alkohol so lange behandelt, als noch eine neue Portion der Flüssigkeit sich färbte und bitter schmeckte. Nach völligem Abdestilliren des Alkohols wird

[1]) Ann. Chem. Pharm. 58, 21 (1846). — [2]) Ibid. 155, 153 (1870).

Wasser in kleinen Portionen zum Rückstande hinzugesetzt. Dieser trübt sich zunächst durch Ausscheiden von Moschatin, welches bei erneutem Wasserzusatz in Flocken abgeschieden wird. Das Filtrat wird in der Kälte zur Entfernung von gelösten Säuren mit Bleihydroxyd geschüttelt, bis Bleiessig keinen Niederschlag mehr erzeugt, die filtrirte Flüssigkeit mit Schwefelwasserstoff entbleit, filtrirt, auf dem Wasserbade zum zähen Syrup verdampft, in absolutem Alkohol gelöst, wieder eingetrocknet und in Wasser gelöst. Die jetzt eingedampfte Flüssigkeit liefert ein sowohl in Wasser wie in Alkohol klar lösliches Product.

Das so dargestellte Achilleïn ist eine spröde, braunrothe, hygroskopische Masse, die unter 100° schmilzt, ohne sich zu zersetzen. Es besitzt einen eigenthümlichen Geruch und stark bitteren Geschmack. In absolutem Alkohol ist es schwer, in Wasser leicht löslich, unlöslich in Aether.

Achilletin, $C_{11}H_{17}NO_4$, bildet sich neben Zucker, einem flüchtigen aromatischen Producte, und, wie es scheint, Ammoniak, beim längeren Kochen des Achilleïns mit verdünnter Schwefelsäure. Es scheidet sich als dunkelbraunes Pulver aus, welches in Wasser unlöslich, in Weingeist schwer löslich ist und nicht bitter, sondern gewürzhaft schmeckt (v. Planta).

Moschatin, $C_{21}H_{27}NO_7$.

(396) Das bei der Darstellung des Achilleïns (s. oben) dargestellte rohe Moschatin wird in absolutem Alkohol aufgelöst, der nach Abdampfen des Alkohols erhaltene Rückstand mit Wasser erwärmt und mit kaltem Wasser gewaschen, bis sich die Masse leicht pulvern lässt.

Moschatin löst sich verhältnissmässig leicht in Alkohol, ist aber in kaltem Wasser unlöslich, was gegen seine Glykosidnatur sprechen würde. Es schmilzt unter heissem Wasser und wird von diesem leichter gelöst; diese Lösung scheidet beim Erkalten das Moschatin in Pulverform wieder ab (v. Planta).

Solanin und Solaneïn.

(397) Solanin wurde schon im Jahre 1820 von Desfosses[1]) in den Beeren des Nachtschattens (*Solanum nigrum*), sowie im Bittersüss (*Solanum dulcamara*) aufgefunden. Später wurde Solanin auch in anderen Solanumarten, wie in den Beeren von *Solanum verbascifolium*[2]), in den Kartoffelkeimen[3]), in den Stengeln und Blättern von *Solanum lycopersicum*[4]) aufgefunden. Besonders der Umstand, dass das giftig wirkende Solanin in den Keimen der als Nahrungsmittel in

[1]) Berzelius' Jahresber. 2, 114. — [2]) Payen und Chewalier, ibid. 6, 259. — [3]) Baup, Ann. Chem. Phys. [2] 31, 109 (1826); Otto, Ann. Chem. Pharm. 26, 232 (1838). — [4]) Kennedy, Jahresber. *1873*, S. 818.

ausgedehntestem Maasse angewandten Kartoffeln vorkommt, hat seine Untersuchung ebenso nützlich wie interessant gemacht. Unter den vielen hierüber publicirten späteren Arbeiten seien hier die von Gmelin[1]), von Zwenger und Kind[2]), von Hilger und Martin[3]), sowie die wichtige Abhandlung von Firbas[4]) und eine neuere Arbeit von Cazeneuve und Breteau[5]) erwähnt.

Die Ansichten über die Zusammensetzung des Solanins gingen bei den verschiedenen Autoren sehr aus einander. Fast jeder Chemiker, der sich mit dem Gegenstande beschäftigte, stellte eine neue Solaninformel auf; um einige Beispiele zu geben, nahmen Zwenger und Kind für die Base den Ausdruck $C_{43}H_{71}NO_{16}$, Hilger und Martin $C_{42}H_{75}NO_{15}$, Firbas $C_{52}H_{93}NO_{18}$, Cazeneuve und Breteau $C_{78}H_{42}NO_{10}$ an. Der Grund hierfür lag einerseits darin, dass das untersuchte Solanin, welches bald als krystallisirte, bald als amorphe Modification beschrieben wurde, kein einheitlicher Körper war. Wie Firbas[4]) schliesslich zeigte, sind diese Modificationen zwei verschiedene Körper mit ungleicher procentischer Zusammensetzung, welche Solanin und Solaneïn genannt wurden. Andererseits wandte man in den älteren Arbeiten verdünnte Mineralsäuren zur Extraction des Solanins an, obwohl Zwenger und Kind[2]) schon im Jahre 1859 zeigten, dass dieses gegen Säuren äusserst empfindlich ist und von denselben in einen Zucker und eine neue Base, das Solanidin, zerfällt. Hieraus erklärt es sich, dass das untersuchte Solanin häufig verunreinigt war und in den Händen verschiedener Forscher eine verschiedene Zusammensetzung zeigte.

Darstellung und Isolirung der Basen.

(398) Man geht zur Abscheidung des Solanins von frischen Kartoffeltrieben aus und wählt am besten frische und nicht zu lange Keime, welche die beste Ausbeute geben (Zwenger und Kind). Sie werden zu einem Brei zerstampft, und dieser mit 2 proc. Essigsäure 12 Stunden lang digerirt. Die durch Coliren und Abpressen gewonnene und auf 50° erwärmte Flüssigkeit wird mit Ammoniak bis zur deutlich alkalischen Reaction versetzt, von dem sich rasch absetzenden Niederschlage abfiltrirt, und dieses nach dem Trocknen mit 85 proc. Alkohol am Rückflusskühler extrahirt. Dem heiss filtrirten Alkohol giebt man noch so viel Ammoniak hinzu, dass eben eine schwache Trübung sichtbar wird. Beim Erkalten scheidet sich ein Gemenge von Solanin und Solaneïn aus, aus welchem das krystallisirte Solanin durch oftmaliges Umkrystallisiren aus 85 proc. heissen Alkohol isolirt wird, wobei Solaneïn in der Mutterlauge bleibt (Firbas[6]).

---

[1]) Ann. Chem. Pharm. **110**, 167 (1859). — [2]) Ibid. **109**, 244 (1859); **118**, 129 (1861); **123**, 341 (1865). — [3]) Ibid. **195**, 317 (1879). — [4]) Monatsh. f. Chem. **10**, 541 (1889). — [5]) Compt. rend. **128**, 887 (1899). — [6]) Monatsh. f. Chem. **10**, 543 (1889).

Solanin, $C_{52}H_{93}NO_{18} + 4^1/_2 H_2O$.

(399) Das nach der obigen Methode erhaltene Solanin bildet farblose, nadelförmige Kryställchen, welche bei 244° schmelzen und einen bitteren und etwas brennenden Geschmack zeigen. Es löst sich in verdünnter Salzsäure vollkommen klar auf, wodurch die Abwesenheit von Solanidin angezeigt wird, ist in heissem 85 proc. Alkohol leicht löslich, schwieriger in absolutem Alkohol und Aether, fast unlöslich in Benzol, Chloroform, Petroläther und Essigäther. Aus einer alkalischen Lösung wird es von Fuselamylalkohol aufgenommen.

Solanin löst sich in einem warmen Gemisch gleicher Volumina concentrirter Schwefelsäure und Alkohol mit rosenrother Färbung; wird ein Solaninkrystall mit der warmen Mischung übergossen, so wird er selbst hellgrün, während die umgebende Flüssigkeit hellrosa gefärbt wird[1]). Trockenes Solanin, mit einer Lösung von vanadinsaurem Ammonium in Schwefelsäuremonohydrat zusammengebracht, erzeugt eine braune Färbung, welche auf Zusatz von wenig Wasser in eine hübsche Rothfärbung übergeht, durch mehr Wasser aber verschwindet.

Solanin ist eine nur wenig giftige, schwache Base, deren Salze von Wasser theilweise zerlegt werden. Deshalb stellen die von verschiedenen Forschern dargestellten Verbindungen mit Säuren amorphe, nicht einheitliche Massen dar.

Beim Kochen mit Alkalien wird Solanin nicht verändert. Dagegen wird es, wie erwähnt, durch verdünnte Säuren sehr leicht in einen Zucker und eine neue Base, Solanidin, zerlegt (Zwenger und Kind). Nach Firbas findet die Zersetzung in folgender Weise statt:

$$\underset{\text{Solanin}}{C_{52}H_{93}NO_{18}} = \underset{\text{Solanidin}}{C_{40}H_{61}NO_2} + 2C_6H_{12}O_6 + 4H_2O.$$

Es ist zu bemerken, dass diese eigenthümliche Reactionsgleichung mit keiner bekannten ähnlichen Spaltung, welche unter Wasserabgabe stattfindet, übereinstimmt und starke Bedenken gegen die Firbas'sche Solaninformel erweckt.

In der That haben Cazeneuve und Breteau[2]) in der letzten Zeit die viel einfachere Formel $C_{28}H_{47}NO_{11} + H_2O$ für Solanin aufgestellt.

Die Base ist ein nicht scharfes, weder Magen und Darm noch das Unterhautzellgewebe irritirendes Gift, welches besonders central wirkt und, ohne directe Narcose und Hypnose zu bewirken, in erster Linie die motorischen Centren oder das Athemcentrum in ihrer Function beeinträchtigt und lähmt, woraus Kohlensäureanhäufung im Blute und Tod durch Erstickung erfolgt[3]).

[1]) Cazeneuve und Breteau, Compt. rend. 128, 887 (1899). — [2]) Loc. cit. — [3]) Husemann-Hilger, Die Pflanzenstoffe 2, 1154 (1884).

Der bei der Spaltung auftretende Zucker wurde von Zwenger und Kind als mit Dextrose identisch erklärt. Nach Firbas stellt er dagegen entweder eine neue Zuckerart dar, oder es ist Dextrose, der ein anderer Zucker zugemischt ist.

(400) Solanidin hat nach Firbas die Zusammensetzung $C_{40}H_{61}NO_2$. Es fällt, aus der verdünnten, alkoholischen Lösung mit Kali ausgefällt, krystallinisch, aus concentrirter dagegen amorph aus. Es krystallisirt aus Aether in langen, farblosen Nadeln vom Schmelzpunkte 191°, welche in heissem Alkohol leicht, in Aether schwieriger, in kochendem Wasser sehr wenig löslich sind.

Die Salze des Solanidins dissociiren leicht. Auch lässt es sich als schwache Base mit Chloroform aus einer angesäuerten Lösung ausschütteln. Von den Salzen ist das Hydrochlorid, $C_{40}H_{61}NO_2 . 4\,HCl + H_2O$, charakteristisch, weil es in überschüssiger Salzsäure fast unlöslich ist und deshalb zum Nachweis des Solanidins, auch in Gegenwart grosser Mengen von Solanin, geeignet ist. Es wird durch Wasser theilweise dissociirt, scheidet sich aber mit obiger constanter Zusammensetzung aus Alkohol, welcher freie Salzsäure enthält, als krystallinisches Pulver aus.

Beim Erhitzen mit Acetanhydrid auf 140° geht Solanidin in die Diacetylverbindung, $C_{40}H_{59}(OC_2H_3O)_2N$, über, welches aus Alkohol in langen, bei 203° schmelzenden Nadeln krystallisirt (Firbas).

In seinen Farbenreactionen gleicht Solanidin dem Solanin sehr. Von concentrirter Schwefelsäure wird es mit rother Farbe gelöst, wobei es in Solanicin, $C_{26}H_{39}NO$ (?), übergeht, welches auch entsteht, wenn man Solanin mit rauchender Salzsäure in der Kälte längere Zeit stehen lässt (Zwenger und Kind[1]). Es ist eine wenig gut charakterisirte, amorphe Verbindung, deren Salze auch harzartig sind.

Solaneïn, $C_{52}H_{83}NO_{13}$.

(401) Diese von Firbas[2]) isolirte Base ist, wie erwähnt (S. 571), amorph, und bildet eine gelblich gefärbte, hornartige Masse vom Schmelzpunkte 208°. Es löst sich in 85 proc. heissen Alkohol leichter als Solanin. Beim Uebergiessen mit vanadinsäurehaltiger Schwefelsäure tritt die Rothfärbung leichter und intensiver als beim Solanin auf.

Von 2 proc. Salzsäure wird Solaneïn leicht in einen Zucker und Solanidin gespalten, und zwar tritt die Spaltung leichter als beim Solanin ein. Nach Firbas erfolgt die Zerlegung in diesem Falle unter Wasseraufnahme:

$$\underset{\text{Solaneïn}}{C_{52}H_{83}NO_{13}} + H_2O = \underset{\text{Solanidin}}{C_{40}H_{61}NO_2} + 2\,C_6H_{12}O_6.$$

[1]) Ann. Chem. Pharm. 123, 341 (1862). — [2]) Monatsh. f. Chem. 10, 546, 552 (1889).

Vicin und Convicin.

(402) Die erste Mittheilung über das in den Wickensamen (von *Vicia sativa*) vorkommende Vicin rührt von H. Ritthausen [1]) (1870) her. Später [2]) beschrieb derselbe Forscher nicht nur diese Base näher, sondern isolirte noch aus demselben Material eine andere, Convicin. Vicin kommt ausser in der genannten Droge noch in den Saubohnen (*Vicia faba*) und Pferdebohnen (*Vicia minor*) (Ritthausen [3]), sowie in dem Runkelrübensafte (v. Lippmann [4]) vor. Bei der hydrolytischen Spaltung mit verdünnter Schwefelsäure wird Zucker, wahrscheinlich Glykose, abgespalten [5]). Vicin gehört demnach zu den Glykoalkaloiden.

Vicin, $C_{28}H_{51}N_{11}O_{21} + 2\,H_2O$.

(403) Zur Darstellung des Vicins bedient man sich eines der beiden folgenden, von Ritthausen [6]) angewandten Verfahrens.

Wickenpulver wird mit schwefelsäurehaltigem Wasser (20 g Schwefelsäure pro Liter) zu dünnem Brei gemischt, welcher bei gewöhnlicher Temperatur etwa 12 Stunden unter wiederholtem Umrühren stehen bleibt. Die obenauf stehende klare Flüssigkeit wird mittelst Heber abgezogen, der rückständige Brei gepresst, die Gesammtlösung mit Kalkhydrat bis zur alkalischen Reaction versetzt, der Gyps abfiltrirt, das Filtrat bis zu geringem Rückstande eingedampft, und dieser mit 88 proc. Weingeist ausgekocht. Aus dieser Lösung krystallisirt Vicin in einer Ausbeute von 0,237 Proc. (auf die angewandte Samenmenge berechnet) aus.

Bei Verarbeitung grösserer Mengen wandte Ritthausen folgende Methode an. Wickenschrot wurde mit Salzsäurewasser gemischt, die Masse schon nach drei bis vier Stunden mit überschüssiger Kalkmilch gesättigt und in bedeckten Steingefässen decantirt. Die überstehende, ziemlich klare Lösung wurde mit dem Heber abgehoben, der Rückstand gepresst und die vereinigten Lösungen nachher mit Quecksilberchloridlösung und Kalkmilch gefällt, so lange noch ein weisser, flockiger Niederschlag entstand. Dieser wurde filtrirt, gewaschen und mit Wasser unter Zusatz von Baryumhydroxyd bis zum Sieden erhitzt, mit Schwefelwasserstoff zersetzt, die Lösung heiss filtrirt und, nach Abscheidung des Baryts mit Kohlensäure, verdampft. Hierbei scheiden sich Proteïnsubstanzen als flockiges Gerinnsel ab und werden von Zeit

[1]) Journ. prakt. Chem. [2] **2**, 336 (1870); vergl. ibid. **7**, 374 (1873); Ber. deutsch. chem. Ges. **9**, 301 (1876). — [2]) Journ. prakt. Chem. [2] **24**, 202 (1881). — [3]) Ibid. **29**, 359 (1884). — [4]) Ber. deutsch. chem. Ges. **29**, III, 2653 (1896). — [5]) Ibid. **29**, II, 2108 (1896). — [6]) Journ. prakt. Chem. [2] **24**, 203 (1881).

zu Zeit abfiltrirt. Aus dem bis zu geringem Volumen concentrirten Rückstande krystallisirte beim Erkalten Vicin in reichlicher Menge aus. Die letzte Mutterlauge enthielt nur das in glänzenden Blättchen auskrystallisirende Convicin.

Durch wiederholtes Umkrystallisiren aus kochendem, 80 bis 85 proc. Weingeist oder aus siedendem Wasser unter Zusatz von Knochenkohle gereinigt, krystallisirt Vicin in voluminösen, fächerartigen Büscheln völlig weisser Nadeln, deren zwei oder mehrere an den spitzen Enden zusammenhängen. Der Körper ist in absolutem Alkohol unlöslich, leichter in siedendem wässerigen Weingeist von obiger Concentration löslich. Wasser löst ihn bei 22,5° in dem Verhältniss 1 : 108. Bei 120° verliert das Vicin sein Krystallwasser und schmilzt gegen 180° unter Zersetzung. Alkalien sowie Kalk- und Barytwasser nehmen es leicht und ohne Zersetzung, selbst beim Kochen, Ammoniak weniger leicht auf. Von verdünnten Säuren wird es ebenfalls ohne Zersetzung in der Kälte gelöst, in der Hitze tritt allmählich Spaltung unter Gelbfärbung ein. Die nach kurzem Kochen erhaltenen Lösungen geben, mit sehr wenig Ferrichlorid versetzt und dann mit Ammoniak übersättigt, eine tiefblau gefärbte Flüssigkeit, mit Barytwasser übersättigt, einen violettblauen, beim Kochen sich entfärbenden Niederschlag. Auch werden die Lösungen durch die schwefelsaure Lösung von Silbernitrat sofort reducirt.

Mit Salpetersäure (1,2 specif. Gew.) übergossen, quillt Vicin zu einer kleisterähnlichen, voluminösen Masse auf, welche in der Hitze zu einer gelblichen Flüssigkeit ohne Entwickelung rother Dämpfe gelöst wird. Wird letztere vorsichtig zur Trockne verdampft, so bleibt ein an den Rändern tief violett gefärbter Rückstand zurück.

Mit Säuren tritt Vicin zu Verbindungen zusammen, welche in Alkohol unlöslich sind. Durch dieselben wird die basische Natur des Körpers angezeigt. Auch mit Metallen und Metalloxyden lässt sich Vicin vereinigen.

Das Sulfat, $(C_{28}H_{51}N_{11}O_{21})_3 . 4\,H_2SO_4$, ist eine äusserst voluminöse, feinstrahlig krystallinische Fällung.

Das Hydrochlorid, $(C_{28}H_{51}N_{11}O_{21})_4 . 11\,HCl$, fällt allmählich in feinen Nadeln oder Nadelbüscheln aus, wenn die Lösung in überschüssiger Salzsäure mit Alkohol langsam gefällt wird.

(404) Durch Kochen mit Kalilauge wird Vicin unter schwacher Ammoniakentwickelung zerlegt. Die mit verdünnter Kalilauge (1,1 specif. Gew.) erhaltene Lösung giebt die oben genannte tiefblaue Ferrichloridreaction. Schmelzendes Kali spaltet Cyanwasserstoff unter tiefgreifender Zersetzung ab.

Die Zersetzung durch Säuren erfolgt, wie schon erwähnt, hydrolytisch, unter Abspaltung von Zucker, dessen chemische Natur noch nicht sicher feststeht.

Wird Vicin mit einer Mischung von 1 Thl. Schwefelsäure und 5 Thln. Wasser im kochenden Wasserbade erhitzt, so scheidet sich, zumal beim Erkalten, eine krystallinische Substanz aus, welche die Schwefelsäureverbindung eines leicht veränderlichen Körpers darstellt, der von Ritthausen[1]) Divicin genannt wurde. Aus der genannten Schwefelsäureverbindung, $2\,C_{22}H_{28}N_{20}O_9 . 5\,H_2SO_4$, vermittelst der genau berechneten Menge Kalilauge abgeschieden und in kochendem Wasser rasch gelöst, krystallisirt eine Substanz in flachen, gelb bis röthlich gefärbten Nadeln aus, welche indess nicht die der Schwefelsäureverbindung entsprechende Zusammensetzung, sondern die Formel $C_{31}H_{50}N_{30}O_{16}$ (?) hat. Dieses sogenannte Divicin zeigt die oben genannten Reactionen des Vicins mit Salzsäure und Schwefelsäure. Mit Salpetersäure tritt es zu einer in wetzsteinartigen Formen krystallisirenden Verbindung zusammen, welche in Wasser schwer löslich ist.

(405) Die letzten Mutterlaugen aus der Vicindarstellung enthalten, wie schon erwähnt, eine stickstoffhaltige Verbindung, **Convicin**, $C_{10}H_{14}N_3O_7 + H_2O$ (?). Diese krystallisirt aus kochendem Wasser in glänzenden, dünnen, rhombischen Blättchen, die häufig zu Klümpchen zusammengewachsen sind. Sie ist in kaltem Wasser und Alkohol schwer, in kochendem Wasser etwas mehr löslich; die Lösung reagirt sauer. Gegen Kalilauge ist Convicin sehr beständig. Verdünnte Salzsäure oder Schwefelsäure löst den Körper in der Kälte nicht, aber beim Erhitzen leicht auf, ohne dass Zersetzung eintritt. In der wässerigen Lösung erzeugt Mercurinitrat einen weissen, flockigen Niederschlag. Andere Metallsalze rufen Fällungen mit Convicin erst nach Neutralisation desselben mit Ammoniak oder Kali hervor (Ritthausen[2]).

[1]) Journ. prakt. Chem. [2] **24**, 212 (1881). — [2]) Ibid. S. 218.

ALPHABETISCHES SACHREGISTER.

Die fett gedruckten Seitenzahlen weisen auf diejenigen Stellen hin, an welchen die hauptsächliche Beschreibung des betreffenden Körpers zu finden ist.

A.

Abrotin 554.
Acetylapocinchen 198.
Acetylchinidin 222.
Acetylchinin 186.
Acetylcinchonin 175.
Acetylcotarninessigsäure 309.
Acetylharmalin 552.
Acetylhydrastin 367.
Acetylhydrocotarninessigsäure 309.
Acetyl-α-methylmorphimethin 347.
Acetyl-β-methylmorphimethin 347.
Acetylmorphin 338.
Acetylscopoleïn 106.
Achilleïn 569.
Achilletin 570.
Acolyctin 532.
Aconin 521, 522, 523, **526**.
Aconitin 521, 522, 523, **524**.
Aethebenin 359.
Aethylapocinchensäure 197, **199**.
Aethylbromtarconin 317.
Aethylbromtarconinsäure 319.
Aethylcarpaïn 557.
Aethylchinidin 222.
Aethylchitenidin 223.
Aethylcinchonin 174.
Aethylharminsäure 550.
Aethylhomoapocinchensäure 197.
Aethylhydrastamid 385.
Aethylhydrasteïn 381.
Aethylhydrastimid 386.
Aethylhydrastin 377.
Aethylhydroberberin 404.
Aethyl-n-methyltarconol 319.
Alkaloide 1.
„ allgemeine Eigenschaften 5.
„ aus *Aconitum heterophyllum* 534.
„ „ *Aconitum ferox* 526.
„ „ „ *japonicum* 529.
„ „ „ *napellus* 520.
„ „ „ *septentrionale* 533.
Alkaloide aus *Delphinium staphisagria* 535.
„ „ Ephedraarten 429.
„ „ kryptogamen Pflanzen 423.
„ „ phanerogamen Pflanzen 428.
„ „ *Remijia Purdieana* 237.
„ „ *Veratrum sabadilla* 443.
„ Definition 2.
„ der Aconitumarten 520.
„ „ Alstoniarinde 457.
„ „ Angosturarinde 543.
„ „ Arecanuss 21, 33.
„ „ Chinolingruppe 161.
„ „ Cuscorinde 235.
„ „ Ditarinde 458.
„ „ Familie *Apocynaceae* 457.
„ „ „ *Aristolochiaceae* 477.
„ „ „ *Buxaceae (Cactaceae)* 480.
„ „ „ *Coniferae* und *Gretaceae* 428.
„ „ „ *Lauraceae* 487.
„ „ „ *Liliaceae* 433.
„ „ „ *Loganiaceae* 505.
„ „ „ *Lycopodiaceae* 425.
„ „ „ *Papaveraceae* 509.
„ „ „ *Papilionaceae* 491.
„ „ „ *Ranunculaceae* 520.
„ „ „ *Rubiaceae* 539.
„ „ „ *Rutaceae* 543.
„ des gelben Eisenhutes *(Aconitum lycoctonum)* 532.
„ der gelben Lupine 491.
„ Gewinnung 4.
„ der Granatwurzelrinde 137.

Alkaloide der Herbstzeitlose (*Colchicum autumnale*) 434.
„ „ Isochinolingruppe 288.
„ „ Lupinensamen 491.
„ „ Pereirorinde 469.
„ „ Poelérinde (von *Alstonia spectabilis*) 462.
„ „ Pyridingruppe 21.
„ „ Pyrrolidingruppe 16.
„ „ Quebrachorinde 462.
„ „ Schöllkrauts 509.
„ „ Veratrumarten 443.
„ „ weissen Niesswurz (*Veratrum album*) 449.
„ „ „ Paytarinde 468.
„ „ Wurzel von *Aristolochia argentina* 478.
„ Yohimbeherinde 473.
„ Molecularverbindungen 7.
„ optische Activität 6.
„ physiologische Wirkungen 14.
„ Scheidung 15.
„ von unbekannter Constitution 423.
„ Vorkommen 3.
„ Zersetzungen 8.
Alkylhydrastamid 376.
Alkylhydrastamide 381.
Alkylhydrasteïn 375.
Alkylhydrasteïne **378**, 379.
Alkylhydrastimide 381.
Alkylhydrastin 375.
Alkylhydrastine 373.
Allocinchonin 210.
Allocinnamylcocaïn 123.
Allylhydrastamid 386.
Allylhydrasteïn 381.
Allylhydrastimid 386.
Allylhydrastin 378.
Alstonamin 462.
Alstonidin 458.
Alstonin 458.
Aminoapocinchen 166.
Aminoäthylpiperonylcarbonsäure 396, 398.
Aminoäthylpiperonylcarbonsäureanhydrid 400.
Aminostrychnin 261.
Anagyrin 501.
Andirin 503.
Angelin 503.
Anhalamin 480.
Anhalin 480.
Anhalonidin 480, **485**.
Anhalonin 480, **484**.
Anhydroberberilsäure 396, 405, **407**.
Anhydroecgonin 91, 109, **128**.
Anhydroecgonindibromid 131.
Anhydrolupinin 493.
Anisylecgonin 123.
Apoaconitin 521.
Apoalkaloide 8.
Apoatropin 100.
Apochinamin 233.
Apochinen 166, **200**.
Apochinidin 223.
Apochinin **189**, 190, 212.
Apocinchen 166, **196**, 197.
Apocinchenäthyläther 197.
Apocinchonidin 219.
Apoconchinin 223.
Apocorydalin 417.
Apoharmin 546, **550**.
Apomorphin 341.
Apophyllensäure 299, 306.
Apovellosidin 473.
Apovellosin 472.
Apovellosol 472.
Arecaïdin 11, 13, 33, 34, **38**.
Arecaïn 33, 36, **39**.
Arecolin 13, 33, 34, **37**.
Arginin 503.
Aribin 539.
Aricin 164, **235**.
Aristidinsäure 478, **479**.
Aristinsäure 478.
Aristolochin 477.
Aristolsäure 478, **479**.
Artarin 554.
Aspidosamin 463, **465**.
Aspidospermatin 463, **464**.
Aspidospermin 463.
Atherospermin 555.
Atisin 534.
Atisinhydrat 534.
Atrolactyltropeïn 85.
Atropamin 100.
Atropasäure 69.
Atropin 10, 11, **65**, 67, 70, 71, 84.
Atroscin 105.

B.

Barytin 449.
Barytverfahren 450.
Bebeerin **487**, 488.
Bebirin **487**, 488.
Belladonnin 65, 100, **102**.
Bellatropin 103.
Benzoylchinin 186.
Benzoylcinchonin 175.
Benzoylcodeïn 347.
Benzoylcotarnin 309.
Benzoyl-d-ecgonin 121.
Benzoylecgoninäthylester 115.
Benzoylhydrastinin 387.
Benzoylmorphin 338.
Benzoyloxyhydrastininhydrat 387.
Benzoylscopoleïn 107.
Benzoyltropeïn 85.
Benzoyl-ψ-tropeïn 96.
Benzylcinchonin 174.
Benzylhydrastamid 386.
Benzylhydrastimid 386.

Benzylhydrastin 378.
Berbamin 408, **410.**
Berberal 396, 400, 405, **407.**
Berberilsäure 396, 405, **408.**
Berberilsäureanhydrid 407.
Berberin 393, **401**, 414.
Berberinhydrobromid 403.
Berberinpolysulfide 402.
Berberisalkaloide 393.
Berilsäure 396, 405, **406.**
Bidesmethylnitrobrucinhydrat 282.
Brombrucin 280.
Bromcodeïn 347.
Bromcotarnin 311.
Bromcotarninsuperbromid 315.
Bromcotarnon 312.
Bromcotarnonitril 313.
Bromcotarnonoxim 313.
Bromhydrocotarnin 322.
Bromisonarcotin 304.
Brommorphin 339.
Brommorphinmethylhydroxyd 339.
Bromnarceonsäure 329.
Brompapaverin 295.
Bromtarconin 315.
Brucin 1, 241, **274.**
Brucinsäure 276, **281.**
Bulbocapnin 414, 416, **419.**
Buxin **487**, 489.
Buxinidin 489.

C.

Calebassencurare **283**, 285.
Canadin 392.
Carpaïn 555.
Cephaëlin 540, **541.**
Cevadillin 444, **448.**
Cevadin **444**, 446, 456.
Cevadinsäure 443.
Cevidin 446.
Cevin 446, **447.**
Chairamidin 164.
Chairamin 164, **239.**
Chelerythrin 509, 515, **517.**
Chelidonin 509, **510.**
Chinaalkaloide 161.
Chinagerbsäure 162.
Chinamicin 233.
Chinamidin 233.
Chinamin 164, **232.**
Chinaroth 162.
Chinasäure 162.
Chinäthylin 226.
Chinen 165, 191, **195.**
Chinendibromid 196.
Chinicin 164, **212.**
Chinidin 164, **220.**
Chinïdinchlorid 223.
Chinin 1, 164, **178.**
Chininchlorid 191, **192.**
Chinindibromid 189.
Chinindibromidsuperbromid 189.
Chininhydrat 179.
Chininjodäthylat 186.
Chininjodmethylat 185.
Chininsäure 165.
Chininsulfonsäure 187.
Chinoisopropylin 227.
Chinolinphenetol 197.
Chinolinphenol 197.
Chinomethylin 226.
Chinopropylin 226.
Chinovasäure 162.
Chinovatin 235.
Chinovin 162.
Chitenidin 223.
Chitenin 168, **205.**
Chlorbromcodid 348.
Chlorcodid 347.
Chlorogenin 457.
Chrysanthemin 21, **53.**
Chrysotoxin 425.
Cinchen 165, 191, **193.**
Cinchenjodmethylat 193.
Cinchol 162.
Cincholoipon 228.
Cincholoiponsäure 167, 171, 202, **203.**
Cinchomeronsäure 292.
Cinchonamin 164, **238.**
Cinchonicin 171, **210.**
Cinchoniden 193, 218.
Cinchonidin 164, **213**, 218.
Cinchonidinchlorid 217.
Cinchonilin 208.
Cinchonin 1, 10, 164, **169**, 209, 211.
Cinchoninchlorid 191.
Cinchonindibromid 178.
Cinchonindichlorid 177.
Cinchoninsäure **165**, 171.
Cinchotenidin 218.
Cinchotenin 168, **204.**
Cinchotin 164, **227.**
Cinchotoxin **210**, 211.
l-Cinnamylcocaïn 122.
d-Cinnamylcocaïn 123.
Cinnamyl-d-ecgonin 122.
Cinnamyl-l-ecgonin 123.
Cinnamylscopoleïn 107.
Cinnamyltropeïn 85.
Cocaalkaloide 21, **108.**
Cocaïdin 124.
Cocaïn 12, 65, **108**, 113, 114, 120, 135.
Cocamin 124.
Cocayloxyessigsäure 127.
Codamin 289, **362.**
Codäthylin 337.
Codeïn 289, 291, 331, 335, 337, **341**, 342.
Codeïnjodäthylat 346.
Codeïnjodmethylat 332, 337, **343.**
Codeïnmethylhydroxyd 343.
Codeïnmethyljodid 343.
Codeïnviolett 348.

Colchiceïn 434, 436, **439.**
Colchicin 434, 435, 436, **437.**
Colchicinsäure 435, 436, **442.**
Conchairamidin 164, **240.**
Conchairamin 164, **239.**
Conchinamin 164, 232, **233.**
Conchinin 220.
Concusconin 164, **239.**
Conessin 474.
Coniceïn 48.
Coniin 1, 11, **41,** 42, 43, 44.
Coniumalkaloide 21, **41.**
Convicin 502, 569, 574, **576.**
Conydrin 44.
Conyrin 41.
Corybulbin 414, 416, **421,** 422.
Corycavin 414, 416, **420.**
Corydalin 414, 416, **417.**
i-Corydalin 419.
Corydalinsäure 413.
Corydalisalkaloide 412.
Corydaldin 415.
Corydinsäure 415.
Corytuberin 416, **422.**
Cotarnaminsäure 310.
Cotarnin 299, 301, **304,** 305, 321.
Cotarnincyanid 308.
Cotarninoxim 309.
Cotarninsulfid 308.
Cotarninsuperoxyd 309.
Cotarnlacton 300, **310.**
Cotarnlactonsäure 310.
Cotarnmethinmethyljodid 300, **306.**
Cotarnon 300, **310.**
Cotarnonessigsäure 311.
Cotarnonitril 311.
Cotarnsäure 299, 300, 310, **311.**
Cryptopin 289, **364.**
Cupreïn 164, **224.**
Cupreïn-Chinin 226.
Cupreol 162.
Cupronin 320.
Curarealkaloide 241, **282.**
Curarin 241, **285.**
Curin 241, **284.**
Cuscamidin 164, **236.**
Cuscamin 164, **236.**
Cusconidin 164, **236.**
Cusconin 164, **236.**
Cuskhygrin 18, **19.**
Cusparidin 543, **544.**
Cusparin 543.
Cyancotarnin 307.
Cycloheptatriencarbonsäure 130.
Cynoctonin 533.
Cytisin 21, **156.**

D.

Damascenin 537.
Daturin 66.
Dehydrochinen 196.
Dehydrocinchen 195.
Dehydrocinchonin 190.
Dehydrocinchoninchlorid 191.
Dehydrocorybulbin 421.
Dehydrocorydalin 414, **418.**
Dehydromorphin 349.
Dehydronicotin 62.
Dehydrosparteïn 155.
Delphinin 535, **536.**
Delphinoidin 535, **536.**
Delphisin 535, **536.**
Desoxychinidin 223.
Desoxychinin 191, **192.**
Desoxycinchonin 191, **192.**
Desoxystrychnin 251, **272.**
Desoxystrychninsäure 273.
Diacetylmorphin 338.
Diaminostrychnin 261.
Diaminostrycholcarbonsäure 269.
Dianhydrolupinin 493.
Diapotetramorphin 341.
Diäthylbromtarconol 319.
Dibenzaltropinon 80.
Dibenzoylaconin 526.
Dibenzoylmorphin 338.
Dibromcinchonidin 217.
Dibromcotinin 59.
Dibromoxydehydronicotin 59.
Dibromstrychnin 261.
Dibromticonin 60.
Dichinindimethin 186.
Dichlorbrucin 280.
Dichlorstrychnin 260.
Dicinchonin 164, **234.**
Dicodeïn 349.
Dicodeïnäthylenbromid 346.
Dicodeylmethan 348.
Diconchinin 164, **234.**
Dihydroapoharmin 551.
Dihydrobenzaldehyd 133.
Dihydrochinin 187.
Dihydrocinchen 228.
Dihydrocinchonin 175.
Dihydrodicinchonin 175.
Dihydroharmalin 549.
Dihydrojodidcinchonin 177.
Dihydrostrychnin 245.
Dihydrostrychnolin 252, **274.**
Dihydrothebaïn 354, **356.**
Dihydrothebaïnjodmethylat 356.
Dihydroxylchinin 205.
Dihydroxytropidin 90.
Dijodcodeïn 347.
Dimethoxyisochinolin 292.
Dimethylbromtarconol 319.
Dimethylcinchonin 172.
Dimethylcolchicinsäure 435, 436, **441,** 442.
Dimethylcytisin 159.
Dimethylgranatenin 147.
Dimethylnornarcotin 299, **303.**
Dimethylprotocatechusäure 527.

Dimethylstrychnin 265.
Dimethyltarconol 318.
Dimorphylmethan 340.
Dinitrobrucin 281.
Dinitrochinin 187.
Dinitroisostrychninsäure 269.
Dinitrostrychnin 261.
Dinitrostrychninhydrat 263.
Dinitrostrychol 243, **269**.
Dinitrostrycholcarbonsäure 269.
Dioscorin 558.
Dioxyanhydroecgonin 134.
Dioxyberberin 395, 405, **406**.
Dioxycinchonidin 217.
Dioxymethylhydrastimid 384, **385**.
Dioxymorphin 340.
Dioxysparteïn 154.
Dita 458.
Ditaïn 459.
Ditamin 459, **460**, 462.
Ditarinde 457.
Divicin 576.
Duboisin 65, **94**.

E.

Ecbolin 423.
Ecgonin 108, 110, 113, **117**.
d-Ecgonin 120.
α-Ecgonin 135.
Ecgoninamid 120.
Ecgoninjodmethylat 119.
Echitamin 459, **460**, 462.
Echitaminhydrat 461.
Echitammoniumhydroxyd 461.
Echitenin 459, **462**.
Einzelne Alkaloide 554.
„ Apocyneenalkaloide 474.
Emetin 539, 540, **541**.
Ephedrin (Merck) 429, (Spehr) 432.
Ergochrysinsäure 425.
Ergotin 423.
Ergotinin 424.
Erythrophleïn 503.
Eserin 499.
Euchinin 187.

F.

Flavobuxin 489.
Fumarin 559.

G.

Galipeïn 543, **545**.
Galipedin 543, **545**.
Geissospermin 469, **470**.
Gelsemin **505**, 507.
Gelseminin 505, **508**.
Gelseminsäure 505.
Gelsemiumalkaloide 505.
Geoffroyin 503.
Glyko-Alkaloide 569.
Gnoskopin 289, **322**.
Granatal 147.
Granatanin 143.
Granatenin 144.
Granatolin 143.
Granaton 147.
Granatonin 144.
Granatsäure 142, **144**.
Granatwurzelalkaloide 21.
Guvacin 33, 36, **39**.

H.

Harmalin 545, **551**.
Harmalol 546, 553.
Harmin 545, **548**.
Harminsäure 546, **550**.
Harmol 546, **549**.
Harmolsäure 547, **550**.
Hemipinaldehydsäure 400.
Hemipinsäure 394, 413.
Hexahydronicotin 63.
Homatropin 85.
ψ-Homatropin 99.
Homoapocinchen 197, **200**.
Homoapocinchenäthyläther 197.
α-Homochelidonin 509, **511**.
β-Homochelidonin 509, **512**.
γ-Homochelidonin 509, **513**.
Homocinchonidin 219.
Homocinchonin 164.
Homonarceïn 303.
Hydrastal 371, **388**.
Hydrastin 10, 12, **366**, 372.
Hydrastinalkylhydroxyde 374.
Hydrastinallyljodid 377.
Hydrastinäthylhydroxyd 377.
Hydrastinhalogenalkylate 373.
Hydrastinhexajodid 367.
Hydrastinin **366**, 368, 369, 371, 386, 391.
Hydrastininmethinmethyljodid 388.
Hydrastininoxim 387.
Hydrastininsäure 370, 371, **389**.
Hydrastinjodäthylat 377.
Hydrastinmethyljodid 376.
Hydrastisalkaloide 366.
Hydrastoninjodid 389.
Hydrastoninsuperjodid 389.
Hydrastonsäure 378.
Hydrastsäure **370**, 371, 388, 395.
Hydrastsäuremethylimid 371.
Hydroapoatropin 101.
Hydroberberin 403.
Hydroberberindibromid 403.
Hydroberberinmethylammoniumhydroxyd 404.
Hydrobromcinchonin 177.
Hydrochinidin 164, 230, **231**.
Hydrochinin 164, **230**.
Hydrochlorapochinin 190.

Hydrochlorchinin 188.
Hydrochlorcinchonin 176.
Hydrocinchonidin 164, **229**.
Hydrocinchonin 227.
Hydroconchinin 231.
Hydrocotarnin 289, 299, 301, **321**.
Hydrocyanharmalin 552.
Hydroecgonidin 134.
Hydroecgonidinamid 113.
Hydrohydrastinin 368, 369, **389**, 390, 391.
Hydrojodchinidin 222.
Hydrojodchinin 188.
Hydrojodcinchonin 177.
Hydrosparteïn 153.
Hydrotropidin 73, **88**.
Hydroxanthalin 365.
Hydroxyäthylbrenzcatechincarbonsäurelacton 398.
Hydroxyäthylpiperonylcarbonsäurelacton 398.
α-Hygrin 18.
β-Hygrin 18, **20**.
Hygrine 17.
Hygrinsäure 17, **18**.
Hymenodictin 539, **542**.
Hymenodictyonin 542.
Hyoscin 65, **103**.
Hyoscyamin 65, **94**.
Hypoquebrachin 463, **466**.

I.

Imperialin 433.
Isoapochinin 190.
Isochinidin 224.
Isochininsulfonsäure 187.
Isocinchonidin 219.
Isocinchonin 208.
Isocinnamylcocaïn 123.
Isocodeïn 357.
Isodihydrothebaïn 356.
Isodipyridin 61.
Isomethylpelletierin 137, 148, **149**.
Isonarcotin 303.
Isonarcotinäthyljodid 304.
Isonichin 206.
Isopelletierin 137, 148, **149**.
Isostrychninsäure 249, **266**.
Isotropylamin 113.
Isovaleryl-d-ecgonin 123.

J.

Jaborandialkaloide 21, **25**.
Jaborin 25, **32**.
Jamaicin 393.
Japaconin 529, **531**.
Japaconitin 529, **530**.
Japbenzaconin 531.
Javanin 164, **235**.
Jervin 449, **452**, 456.
Jodtarconin 317.

K.

Kakostrychnin 263.
Kakothelin 277.
Ketoäthylapocinchen 197, **199**.
Ketoäthylhomoapocinchen 197.
Ki-djeroek 489.

L.

Lanthopin 289, **364**.
Lappaconitin 533.
Laudanidin 289, 362, **363**.
Laudanin 289, **362**.
Laudanosin 289, 362, **363**.
Laudanum 288.
Laurotetanin 489.
Lemoh 489.
Lobelin 560.
Loiponsäure 171, 202, **203**.
Lophophorin 480, **486**.
Loxopterygin 561.
Lupanin 491, **496**, 497, 498, 499.
Lupinidin 491, 492, **494**.
Lupinin 491, **492**.
Lycoctonin 532.
Lycoctoninsäure 532.
Lycopodin 425.
Lycorin 561, **562**.

M.

Mandelsäurescopoleïn 107.
Mandelsäure-ψ-tropeïn 99.
Mandragorin 65, **99**.
Matrin 504.
Mescale Buttons 480.
Meconium 288.
Mekonidin 289, **363**.
Mekonin 299.
Menispermin 562.
Merochinen 165, 167, 171, 193, 195, 201, **202**.
Metahemipinsäure 292.
Metaphosphorsäureverfahren 450.
Methebenin 354, **359**.
Methebeninmethinmethyljodid 359.
Methocodeïn 344.
Methoxylhydrocotarninmethyljodid 307.
Methoxymethylendioxybromisochinolin 313.
Methylapocinchensäure 199.
Methylapoharmin 551.
Methyl-n-äthylbromtarconol 319.
Methylberberin 404.
Methylbetaïn der Nicotinsäure 23.
„ des Ecgonins 119.
Methylbromtarconin 315, **316**.

Methylbromtarconinsäure 319.
Methylbromtarconol 320.
Methylbrucin 282.
Methylcarpaïn 557.
Methylchinins 185.
n-Methylcolchiceïn 439.
Methylcolchicin 436.
n-Methylcolchicin 439.
Methylconiin 44.
i-Methylcorydalin 419.
Methylcytisin 159.
β-Methyl-4,5-dioxycumarin 505.
Methylendihydrobenzoësäure 112.
Methylenpapaverin 295.
Methylgranatanin 139, **145**.
Methylgranatenin 139, **146**.
Methylgranatolin 139, **145**, 146.
Methylgranatonin 137.
n-Methylgranatsäure 142.
Methylgranatsäure 147.
Methylharmalin 552.
Methylharmin 548.
Methylharminsäure 550.
Methylhydrastamid 382, **383**.
Methylhydrasteïn 380.
Methylhydrasteïnoximanhydrid 380.
Methylhydrastimid 382, **383**.
Methylhydrastimidjodmethylat 384.
Methylhydrastin 376.
Methylhydrastmethylamid 385.
Methylhydrohydrastinin 390.
Methylhydrohydrastininmethyljodid 391.
Methylisostrychninsäure 267.
Methyljapaconitin 531.
Methyljodtarconin 317.
Methyl-methylengallocarbonsäure 300.
Methylmorphenol 334.
Methylmorphinmethin 332, 333, **344**, 345.
Methylmorphinhydroxyd 337.
n-Methylnaphtalanmorpholin 333.
Methylnaphtalanmorpholimethyljodid 333.
Methylnorisonarcotin 304.
Methylnornarcotin 299, **303**.
Methylpelletierin 137, 148, **149**.
Methylpyrrolidin 17.
Methylstrychnin 247, **264**.
Methyltarconin **315**, 316.
Methyltarconinsäure 318.
Methyltropidin 77.
Methyltropinsäure 82.
Methyltyrosin 503.
Mezcalin 480, **483**.
Monobromstrychnine 260.
Monochlorstrychnin 260.
Monomethylpseudomorphin 351.
Mononitrostrychnin 261.
Morphenol 335.
Morphin 1, 289, 291, **329**, 331, 332, 335, 342.
Morphinäthyljodid 337.
Morphincarbonsäureäthylester 338.
Morphinchinolinäther 337.
Morphinmethyljodid 337.
Morphinschwefelsäure 339.
Morphinviolett 340.
Morphol 334, 335.
Morpholchinon 334.
Morphothebaïn 355, 360.
Morphothebaïnjodmethylat 360.
Moschatin 569, **570**.
Mutterkornalkaloide 423.
Mycoctonin 532.
Mydriasis 86.

N.

Narceïn 12, 289, 291, **323**, 325.
Narceïnamid 327.
Narceïnimid 328.
Narceïnmethyljodid 326.
Narceïnoxim 328.
Narceïnoximanhydrid 328.
Narceïnsäure 329.
Narceonsäure 326, **328**.
Narceonsäureïmid 329.
Narceonsäureoximanhydrid 329.
Narcotin 10, 12, 289, 291, **297**, 302.
Narcotinäthyljodid 303.
Narcotinmethyljodid **302**, 325.
Nartin 321.
Nartinsäure 321.
Nichin 188, **206**.
Nicotin 1, 11, 21, **55**.
Nicotindijodmethylat 57.
Nicotinisomonojodmethylat 57.
Nicotinmonojodmethylat 57.
Nicotyrin 61.
Nitril des Cotarnmethinmethylchlorids 311.
Nitrobrucin 280.
Nitrobrucinhydrat 282.
Nitrocodeïn 347.
Nitrocryptopin 364.
Nitroharmalin 552.
Nitroisonarcotin 304.
Nitromethylhydrastimid 384, **385**.
Nitrooxyhydrastinin 392.
Nitropapaverin 295.
Nitrosoisostrychninsäure 267.
Nor-l-ecgonin 127.
Nor-d-ecgonin 128.
Norgranatanin 139, **143**.
Norhydrotropidin 73, **86**.
Normetahemipinsäure 370.
Nornarcotin 299, **303**.
Nortropan 86.
Nortropanol 87.
Nortropinon 88.
Noryohimbinsäure 474.
Nupharin 563.

O.

Octohydrocinchen 191.
Octohydronicotin 64.
Opiansäure 299, 305, 368.
Opium 1, 288.
Opiumalkaloide 288.
Oscin 106.
Oxyacanthin 408, **409**.
β-Oxyacanthin 410.
Oxyapocinchen **198**, 200.
Oxyäthyldimethylamin 333.
Oxyäthylphenylchinolin 200.
Oxyäthylpiperonylcarbonsäure 398.
Oxybenzoyltropein 86.
Oxyberberin 395, 405.
Oxycinchen 194.
Oxychrysanthemin 54.
Oxydiäthylphenylchinolin 197.
Oxyechitamin 462.
Oxygranatonin 143.
Oxyhydrastinin 368, 369, 371, **391**.
Oxylupinin 494.
Oxymerochinen 203.
Oxymethylentropinon 90.
Oxynarcotin 289, **323**.
Oxynicotin 62.
Oxysparteïn 153.
Oxywrightin 476.

P.

Papaveraldin 293, **296**.
Papaveraldinäthylbromid 297.
Papaveraldinmethyljodid 297.
Papaveraldylamin 297.
Papaverin 10, 12, 289, **291**, 296.
Papaverinäthylbromid 294.
Papaverinäthylchlorid 294.
Papaverinbenzylchlorid 294.
Papaverinmethyljodid 294.
Papaverinsäure 292.
Papaverolin 296.
Parabuxin 489.
Parabuxinidin 489.
Paracurare 283.
Paramorphin 351.
Paricin 164, **235**.
Paucin 503.
Paytamin 468, **469**.
Paytarinde 463.
Paytin 468.
Pelletierin 137, 148, **149**.
Pellote 480.
Pellotin 480, **481**.
Pelluteïn 489.
Pelosin **487**, 488.
Pereirin 469, **471**.
Pereirorinde 457.
Phenylacettropeïn 85.
Phenylglycolyltropeïn 85.
Physostigmin 499.
Pikroaconitin 521, 523, **525**.
Pikropseudaconitin 527, 528, **529**.
Pillijanin 426.
Pilocarpidin 25, 28, 30, **31**.
Pilocarpin **25**, 28, 30.
Pilocarpinsäure 29.
β-Pilocarpinsäure **30**.
Piperin 1, 11, 21, **50**.
Piperonylsäure 370.
Piperovatin 563.
Piperylencarbonsäure 83.
Porphyrin 457, **458**.
Porphyrosin 458.
Propionylchinin 186.
Propionylcodeïn 347.
Prothebenin 359.
Protocurarin 286.
Protocuridin 286, **287**.
Protocurin 286.
Protopin 289, 364, 509, **514**.
Protoveratridin 450, **455**.
Protoveratrin 450, **454**.
Pseudaconin 527, **529**.
Pseudaconitin 528.
Pseudoatropin 85.
Pseudochinin 212.
Pseudocodeïn 348.
Pseudoconydrin 44, 46.
Pseudoephedrin 430.
Pseudohyoscyamin 100.
Pseudojaborin 32.
Pseudojervin 450, **453**, 456.
Pseudomorphin 289, **349**.
Pseudomorphindimethylhydroxyd 351.
Pseudomorphindimethyljodid 351.
Pseudonarceïn 302, **324**.
Pseudonicotinoxyd 62.
Pseudopelletierin **137**, 138, 143.
Pseudopilocarpin 32.
Pseudotropin 103.
Pyridintricarbonsäure 292.
Pyrojapaconitin 532.

Q.

Quebrachamin 463, **467**.
Quebrachin 463, **466**.
Quebrachoalkaloide, physiologische Wirkung 467.

R.

Ratanhin 503.
Retamin 564.
Rhöadin 518.
Rhöagenin 519.
Ricinin 564.
Ricininsäure 565.
Rubijervin 450, **453**.

ALPHABETISCHES SACHREGISTER.

Die fett gedruckten Seitenzahlen weisen auf diejenigen Stellen hin, an welchen die hauptsächliche Beschreibung des betreffenden Körpers zu finden ist.

A.

Abrotin 554.
Acetylapocinchen 198.
Acetylchinidin 222.
Acetylchinin 186.
Acetylcinchonin 175.
Acetylcotarninessigsäure 309.
Acetylharmalin 552.
Acetylhydrastin 367.
Acetylhydrocotarninessigsäure 309.
Acetyl-α-methylmorphimethin 347.
Acetyl-β-methylmorphimethin 347.
Acetylmorphin 338.
Acetylscopoleïn 106.
Achilleïn 569.
Achilletin 570.
Acolyctin 532.
Aconin 521, 522, 523, **526**.
Aconitin 521, 522, 523, **524**.
Aethebenin 359.
Aethylapocinchensäure 197, **199**.
Aethylbromtarconin 317.
Aethylbromtarconinsäure 319.
Aethylcarpaïn 557.
Aethylchinidin 222.
Aethylchitenidin 223.
Aethylcinchonin 174.
Aethylharminsäure 550.
Aethylhomoapocinchensäure 197.
Aethylhydrastamid 385.
Aethylhydrasteïn 381.
Aethylhydrastimid 386.
Aethylhydrastin 377.
Aethylhydroberberin 404.
Aethyl-n-methyltarconol 319.
Alkaloide 1.
„ allgemeine Eigenschaften 5.
„ aus *Aconitum hetcrophyllum* 534.
„ „ *Aconitum ferox* 526.
„ „ „ *japonicum* 529.
„ „ „ *napellus* 520.
„ „ „ *septentrionale* 533.
Alkaloide aus *Delphinium staphisagria* 535.
„ „ Ephedraarten 429.
„ „ kryptogamen Pflanzen 423.
„ „ phanerogamen Pflanzen 428.
„ „ *Remijia Purdieana* 237.
„ „ *Veratrum sabadilla* 443.
„ Definition 2.
„ der Aconitumarten 520.
„ „ Alstoniarinde 457.
„ „ Angosturarinde 543.
„ „ Arecanuss 21, 33.
„ „ Chinolingruppe 161.
„ „ Cuscorinde 235.
„ „ Ditarinde 458.
„ „ Familie *Apocynaceae* 457.
„ „ „ *Aristolochiaceae* 477.
„ „ „ *Buxaceae (Cactaceae)* 480.
„ „ „ *Coniferae* und *Gretaceae* 428.
„ „ „ *Lauraceae* 487.
„ „ „ *Liliaceae* 433.
„ „ „ *Loganiaceae* 505.
„ „ „ *Lycopodiaceae* 425.
„ „ „ *Papaveraceae* 509.
„ „ „ *Papilionaceae* 491.
„ „ „ *Ranunculaceae* 520.
„ „ „ *Rubiaceae* 539.
„ „ „ *Rutaceae* 543.
„ des gelben Eisenhutes *(Aconitum lycoctonum)* 532.
„ der gelben Lupine 491.
„ Gewinnung 4.
„ der Granatwurzelrinde 137.

Alkaloide der Herbstzeitlose *(Colchicum autumnale)* 434.
„ „ Isochinolingruppe 288.
„ „ Lupinensamen 491.
„ „ Pereirorinde 469.
„ „ Poelérinde (von *Alstonia spectabilis*) 462.
„ „ Pyridingruppe 21.
„ „ Pyrrolidingruppe 16.
„ „ Quebrachorinde 462.
„ „ Schöllkrauts 509.
„ „ Veratrumarten 443.
„ „ weissen Niesswurz *(Veratrum album)* 449.
„ „ „ Paytarinde 468.
„ „ Wurzel von *Aristolochia argentina* 478.
„ „ Yohimbehorinde 473.
„ Molecularverbindungen 7.
„ optische Activität 6.
„ physiologische Wirkungen 14.
„ Scheidung 15.
„ von unbekannter Constitution 423.
„ Vorkommen 3.
„ Zersetzungen 8.
Alkylhydrastamid 376.
Alkylhydrastamide 381.
Alkylhydrasteïn 375.
Alkylhydrasteïne **378**, 379.
Alkylhydrastimide 381.
Alkylhydrastin 375.
Alkylhydrastine 373.
Allocinchonin 210.
Allocinnamylcocaïn 123.
Allylhydrastamid 386.
Allylhydrasteïn 381.
Allylhydrastimid 386.
Allylhydrastin 378.
Alstonamin 462.
Alstonidin 458.
Alstonin 458.
Aminoapocinchen 166.
Aminoäthylpiperonylcarbonsäure 396, 398.
Aminoäthylpiperonylcarbonsäureanhydrid 400.
Aminostrychnin 261.
Anagyrin 501.
Andirin 503.
Angelin 503.
Anhalamin 480.
Anhalin 480.
Anhalonidin 480, **485**.
Anhalonin 480, **484**.
Anhydroberberilsäure 396, 405, **407**.
Anhydroecgonin 91, 109, **128**.
Anhydroecgonindibromid 131.
Anhydrolupinin 493.
Anisylecgonin 123.
Apoaconitin 521.
Apoalkaloide 8.
Apoatropin 100.
Apochinamin 233.
Apochinen 166, **200**.
Apochinidin 223.
Apochinin **189**, 190. 212.
Apocinchen 166, **196**, 197.
Apocinchenäthyläther 197.
Apocinchonidin 219.
Apoconchinin 223.
Apocorydalin 417.
Apoharmin 546, **550**.
Apomorphin 341.
Apophyllensäure 299, 306.
Apovellosidin 473.
Apovellosin 472.
Apovellosol 472.
Arecaïdin 11, 13, 33, 34, **38**.
Arecaïn 33, 36, **39**.
Arecolin 13, 33, 34, **37**.
Arginin 503.
Aribin 539.
Aricin 164, **235**.
Aristidinsäure 478, **479**.
Aristinsäure 478.
Aristolochin 477.
Aristolsäure 478, **479**.
Artarin 554.
Aspidosamin 463, **465**.
Aspidospermatin 463, **464**.
Aspidospermin 463.
Atherospermin 555.
Atisin 534.
Atisinhydrat 534.
Atrolactyltropeïn 85.
Atropamin 100.
Atropasäure 69.
Atropin 10, 11, **65**, 67, 70, 71, 84.
Atroscin 105.

B.

Barytin 449.
Barytverfahren 450.
Bebeerin **487**, 488.
Bebirin **487**, 488.
Belladonnin 65, 100, **102**.
Bellatropin 103.
Benzoylchinin 186.
Benzoylcinchonin 175.
Benzoylcodeïn 347.
Benzoylcotarnin 309.
Benzoyl-d-ecgonin 121.
Benzoylecgoninäthylester 115.
Benzoylhydrastinin 387.
Benzoylmorphin 338.
Benzoyloxyhydrastininhydrat 387.
Benzoylscopoleïn 107.
Benzoyltropeïn 85.
Benzoyl-ψ-tropeïn 96.
Benzylcinchonin 174.
Benzylhydrastamid 386.
Benzylhydrastimid 386.

Benzylhydrastin 378.
Berbamin 408, **410**.
Berberal 396, 400, 405, **407**.
Berberilsäure 396, 405, **408**.
Berberilsäureanhydrid 407.
Berberin 393, **401**, 414.
Berberinhydrobromid 403.
Berberinpolysulfide 402.
Berberisalkaloide 393.
Berilsäure 396, 405, **406**.
Bidesmethylnitrobrucinhydrat 282.
Brombrucin 280.
Bromcodeïn 347.
Bromcotarnin 311.
Bromcotarninsuperbromid 315.
Bromcotarnon 312.
Bromcotarnonitril 313.
Bromcotarnonoxim 313.
Bromhydrocotarnin 322.
Bromisonarcotin 304.
Brommorphin 339.
Brommorphinmethylhydroxyd 339.
Bromnarceonsäure 329.
Brompapaverin 295.
Bromtarconin 315.
Brucin 1, 241, **274**.
Brucinsäure 276. **281**.
Bulbocapnin 414, 416, **419**.
Buxin **487**, 489.
Buxinidin 489.

C.

Calebassencurare **283**, 285.
Canadin 392.
Carpaïn 555.
Cephaëlin 540, **541**.
Cevadillin 444, **448**.
Cevadin **444**, 446, 456.
Cevadinsäure 443.
Cevidin 446.
Cevin 446, **447**.
Chairamidin 164.
Chairamin 164, **239**.
Chelerythrin 509, 515, **517**.
Chelidonin 509, **510**.
Chinaalkaloide 161.
Chinagerbsäure 162.
Chinamicin 233.
Chinamidin 233.
Chinamin 164, **232**.
Chinaroth 162.
Chinasäure 162.
Chinäthylin 226.
Chinen 165, 191, **195**.
Chinendibromid 196.
Chinicin 164, **212**.
Chinidin 164, **220**.
Chinidinchlorid 223.
Chinin 1, 164, **178**.
Chininchlorid 191, **192**.
Chinindibromid 189.
Chinindibromidsuperbromid 189.
Chininhydrat 179.
Chininjodäthylat 186.
Chininjodmethylat 185.
Chininsäure 165.
Chininsulfonsäure 187.
Chinoisopropylin 227.
Chinolinphenetol 197.
Chinolinphenol 197.
Chinomethylin 226.
Chinopropylin 226.
Chinovasäure 162.
Chinovatin 235.
Chinovin 162.
Chitenidin 223.
Chitenin 168, **205**.
Chlorbromcodid 348.
Chlorcodid 347.
Chlorogenin 457.
Chrysanthemin 21, **53**.
Chrysotoxin 425.
Cinchen 165, 191, **193**.
Cinchenjodmethylat 193.
Cinchol 162.
Cincholoipon 228.
Cincholoiponsäure 167, 171, 202, **203**.
Cinchomeronsäure 292.
Cinchonamin 164, **238**.
Cinchonicin 171, **210**.
Cinchoniden 193, 218.
Cinchonidin 164, **213**, 218.
Cinchonidinchlorid 217.
Cinchonilin 208.
Cinchonin 1, 10, 164, **169**, 209, 211.
Cinchoninchlorid 191.
Cinchonindibromid 178.
Cinchonindichlorid 177.
Cinchoninsäure **165**, 171.
Cinchotenidin 218.
Cinchotenin 168, **204**.
Cinchotin 164, **227**.
Cinchotoxin **210**, 211.
l-Cinnamylcocaïn 122.
d-Cinnamylcocaïn 123.
Cinnamyl-d-ecgonin 122.
Cinnamyl-l-ecgonin 123.
Cinnamylscopoleïn 107.
Cinnamyltropeïn 85.
Cocaalkaloide 21, **108**.
Cocaïdin 124.
Cocaïn 12, 65, **108**, 113, 114, 120, 135.
Cocamin 124.
Cocayloxyessigsäure 127.
Codamin 289. **362**.
Codäthylin 337.
Codeïn 289, 291, 331, 335, 337, **341**, 342.
Codeïnjodäthylat 346.
Codeïnjodmethylat 332, 337, **343**.
Codeïnmethylhydroxyd 343.
Codeïnmethyljodid 343.
Codeïnviolett 348.

Colchiceïn 434, 436, **439**.
Colchicin 434, 435, 436, **437**.
Colchicinsäure 435, 436, **442**.
Conchairamidin 164, **240**.
Conchairamin 164, **239**.
Conchinamin 164, 232, **233**.
Conchinin 220.
Concusconin 164, **239**.
Conessin 474.
Coniceïn 48.
Coniin 1, 11, **41**, 42, 43, 44.
Coniumalkaloide 21, **41**.
Convicin 502, 569, 574, **576**.
Conydrin 44.
Conyrin 41.
Corybulbin 414, 416, **421**, 422.
Corycavin 414, 416, **420**.
Corydalin 414, 416, **417**.
i-Corydalin 419.
Corydalinsäure 413.
Corydalisalkaloide 412.
Corydaldin 415.
Corydinsäure 415.
Corytuberin 416, **423**.
Cotarnaminsäure 310.
Cotarnin 299, 301, **304**, 305, 321.
Cotarnincyanid 308.
Cotarninoxim 309.
Cotarninsulfid 308.
Cotarninsuperoxyd 309.
Cotarnlacton 300, **310**.
Cotarnlactonsäure 310.
Cotarnmethinmethyljodid 300, **306**.
Cotarnon 300, **310**.
Cotarnonessigsäure 311.
Cotarnonitril 311.
Cotarnsäure 299, 300, 310, **311**.
Cryptopin 289, **364**.
Cupreïn 164, **224**.
Cupreïn-Chinin 226.
Cupreol 162.
Cupronin 320.
Curarealkaloide 241, **282**.
Curarin 241, **285**.
Curin 241, **284**.
Cuscamidin 164, **236**.
Cuscamin 164, **236**.
Cusconidin 164, **236**.
Cusconin 164, **236**.
Cuskhygrin 18, **19**.
Cusparidin 543, **544**.
Cusparin 543.
Cyancotarnin 307.
Cykloheptatriencarbonsäure 130.
Cynoctonin 533.
Cytisin 21, **156**.

D.

Damascenin 537.
Daturin 66.
Dehydrochinen 196.
Dehydrocinchen 195.
Dehydrocinchonin 190.
Dehydrocinchoninchlorid 191.
Dehydrocorybulbin 421.
Dehydrocorydalin 414, **418**.
Dehydromorphin 349.
Dehydronicotin 62.
Dehydrosparteïn 155.
Delphinin 535, **536**.
Delphinoidin 535, **536**.
Delphisin 535, **536**.
Desoxychinidin 223.
Desoxychinin 191, **192**.
Desoxycinchonin 191, **192**.
Desoxystrychnin 251, **272**.
Desoxystrychninsäure 273.
Diacetylmorphin 338.
Diaminostrychnin 261.
Diaminostrycholcarbonsäure 269.
Dianhydrolupinin 493.
Diapotetramorphin 341.
Diäthylbromtarconol 319.
Dibenzaltropinon 80.
Dibenzoylaconin 526.
Dibenzoylmorphin 338.
Dibromcinchonidin 217.
Dibromcotinin 59.
Dibromoxydehydronicotin 59.
Dibromstrychnin 261.
Dibromticonin 60.
Dichinindimethin 186.
Dichlorbrucin 280.
Dichlorstrychnin 260.
Dicinchonin 164, **234**.
Dicodeïn 349.
Dicodeïnäthylenbromid 346.
Dicodeylmethan 348.
Diconchinin 164, **234**.
Dihydroapoharmin 551.
Dihydrobenzaldehyd 133.
Dihydrochinin 187.
Dihydrocinchen 228.
Dihydrocinchonin 175.
Dihydrodicinchonin 175.
Dihydroharmalin 549.
Dihydrojodidcinchonin 177.
Dihydrostrychnin 245.
Dihydrostrychnolin 252, **274**.
Dihydrothebaïn 354, **356**.
Dihydrothebaïnjodmethylat 356.
Dihydroxylchinin 205.
Dihydroxytropidin 90.
Dijodcodeïn 347.
Dimethoxyisochinolin 292.
Dimethylbromtarconol 319.
Dimethylcinchonin 172.
Dimethylcolchicinsäure 435, 436, **441**, 442.
Dimethylcytisin 159.
Dimethylgranatenin 147.
Dimethylnornarcotin 299, **303**.
Dimethylprotocatechusäure 527.

Dimethylstrychnin 265.
Dimethyltarconol 318.
Dimorphylmethan 340.
Dinitrobrucin 281.
Dinitrochinin 187.
Dinitroisostrychninsäure 269.
Dinitrostrychnin 261.
Dinitrostrychninhydrat 263.
Dinitrostrychol 243, **269**.
Dinitrostrycholcarbonsäure 269.
Dioscorin 558.
Dioxyanhydroecgonin 134.
Dioxyberberin 395, 405, **406**.
Dioxycinchonidin 217.
Dioxymethylhydrastimid 384, **385**.
Dioxymorphin 340.
Dioxysparteïn 154.
Dita 458.
Ditaïn 459.
Ditamin 459, **460**, 462.
Ditarinde 457.
Divicin 576.
Duboisin 65, **94**.

E.

Ecbolin 423.
Ecgonin 108, 110, 113, **117**.
d-Ecgonin 120.
α-Ecgonin 135.
Ecgoninamid 120.
Ecgoninjodmethylat 119.
Echitamin 459, **460**, 462.
Echitaminhydrat 461.
Echitammoniumhydroxyd 461.
Echitenin 459, **462**.
Einzelne Alkaloide 554.
„ Apocyneenalkaloide 474.
Emetin 539, 540, **541**.
Ephedrin (Merck) 429, (Spehr) 432.
Ergochrysinsäure 425.
Ergotin 423.
Ergotinin 424.
Erythrophleïn 503.
Eserin 499.
Euchinin 187.

F.

Flavobuxin 489.
Fumarin 559.

G.

Galipeïn 543, **545**.
Galipedin 543, **545**.
Geissospermin 469, **470**.
Gelsemin **505**, 507.
Gelseminin 505, **508**.
Gelseminsäure 505.
Gelsemiumalkaloide 505.
Geoffroyin 503.
Glyko-Alkaloide 569.
Gnoskopin 289, **322**.
Granatal 147.
Granatanin 143.
Granatenin 144.
Granatolin 143.
Granaton 147.
Granatonin 144.
Granatsäure 142, **144**.
Granatwurzelalkaloide 21.
Guvacin 33, 36, **39**.

H.

Harmalin 545, **551**.
Harmalol 546, 553.
Harmin 545, **548**.
Harminsäure 546, **550**.
Harmol 546, **549**.
Harmolsäure 547, **550**.
Hemipinaldehydsäure 400.
Hemipinsäure 394, 413.
Hexahydronicotin 63.
Homatropin 85.
ψ-Homatropin 99.
Homoapocinchen 197, **200**.
Homoapocinchenäthyläther 197.
α-Homochelidonin 509, **511**.
β-Homochelidonin 509, **512**.
γ-Homochelidonin 509, **513**.
Homocinchonidin 219.
Homocinchonin 164.
Homonarceïn 303.
Hydrastal 371, **388**.
Hydrastin 10, 12, **366**, 372.
Hydrastinalkylhydroxyde 374.
Hydrastinallyljodid 377.
Hydrastinäthylhydroxyd 377.
Hydrastinhalogenalkylate 373.
Hydrastinhexajodid 367.
Hydrastinin **366**, 368, 369, 371, 386, 391.
Hydrastininmethinmethyljodid 388.
Hydrastininoxim 387.
Hydrastininsäure 370, 371, **389**.
Hydrastinjodäthylat 377.
Hydrastinmethyljodid 376.
Hydrastisalkaloide 366.
Hydrastoninjodid 389.
Hydrastoninsuperjodid 389.
Hydrastonsäure 378.
Hydrastsäure **370**, 371, 388, 395.
Hydrastsäuremethylimid 371.
Hydroapoatropin 101.
Hydroberberin 403.
Hydroberberindibromid 403.
Hydroberberinmethylammoniumhydroxyd 404.
Hydrobromcinchonin 177.
Hydrochinidin 164, 230, **231**.
Hydrochinin 164, **230**.
Hydrochlorapochinin 190.

Hydrochlorchinin 188.
Hydrochlorcinchonin 176.
Hydrocinchonidin 164, **229.**
Hydrocinchonin 227.
Hydroconchinin 231.
Hydrocotarnin 289, 299, 301, **321.**
Hydrocyanharmalin 552.
Hydroecgonidin 134.
Hydroecgonidinamid 113.
Hydrohydrastinin 368, 369, **389,** 390, 391.
Hydrojodchinidin 222.
Hydrojodchinin 188.
Hydrojodcinchonin 177.
Hydrosparteïn 153.
Hydrotropidin 73, **88.**
Hydroxanthalin 365.
Hydroxyäthylbrenzcatechincarbonsäurelacton 398.
Hydroxyäthylpiperonylcarbonsäurelacton 398.
α-Hygrin 18.
β-Hygrin 18, **20.**
Hygrine 17.
Hygrinsäure 17, **18.**
Hymenodictin 539, **542.**
Hymenodictyonin 542.
Hyoscin 65, **103.**
Hyoscyamin 65, **94.**
Hypoquebrachin 463, **466.**

I.

Imperialin 433.
Isoapochinin 190.
Isochinidin 224.
Isochininsulfonsäure 187.
Isocinchonidin 219.
Isocinchonin 208.
Isocinnamylcocaïn 123.
Isocodeïn 357.
Isodihydrothebaïn 356.
Isodipyridin 61.
Isomethylpelletierin 137, 148, **149.**
Isonarcotin 303.
Isonarcotinäthyljodid 304.
Isonichin 206.
Isopelletierin 137, 148, **149.**
Isostrychninsäure 249, **266.**
Isotropylamin 113.
Isovaleryl-d-ecgonin 123.

J.

Jaborandialkaloide 21, **25.**
Jaborin 25, **32.**
Jamaicin 393.
Japaconin 529, **531.**
Japaconitin 529, **530.**
Japbenzaconin 531.
Javanin 164, **235.**
Jervin 449, **452,** 456.
Jodtarconin 317.

K.

Kakostrychnin 263.
Kakothelin 277.
Ketoäthylapocinchen 197, **199.**
Ketoäthylhomoapocinchen 197.
Ki-djeroek 489.

L.

Lanthopin 289, **364.**
Lappaconitin 533.
Laudanidin 289, 362, **363.**
Laudanin 289, **362.**
Laudanosin 289, 362, **363.**
Laudanum 288.
Laurotetanin 489.
Lemoh 489.
Lobelin 560.
Loiponsäure 171, 202, **203.**
Lophophorin 480, **486.**
Loxopterygin 561.
Lupanin 491, **496,** 497. 498, 499.
Lupinidin 491, 492, **494.**
Lupinin 491, **492.**
Lycoctonin 532.
Lycoctoninsäure 532.
Lycopodin 425.
Lycorin 561, **562.**

M.

Mandelsäurescopoleïn 107.
Mandelsäure-ψ-tropeïn 99.
Mandragorin 65, **99.**
Matrin 504.
Mescale Buttons 480.
Meconium 288.
Mekonidin 289, **363.**
Mekonin 299.
Menispermin 562.
Merochinen 165, 167, 171, 193, 195, 201, **202.**
Metahemipinsäure 292.
Metaphosphorsäureverfahren 450.
Methebenin 354, **359.**
Methebeninmethinmethyljodid 359.
Methocodeïn 344.
Methoxylhydrocotarninmethyljodid 307.
Methoxymethylendioxybromisochinolin 313.
Methylapocinchensäure 199.
Methylapoharmin 551.
Methyl-n-äthylbromtarconol 319.
Methylberberin 404.
Methylbetaïn der Nicotinsäure 23.
„ des Ecgonins 119.
Methylbromtarconin 315, **316.**

Methylbromtarconinsäure 319.
Methylbromtarconol 320.
Methylbrucin 282.
Methylcarpaïn 557.
Methylchinins 185.
n-Methylcolchiceïn 439.
Methylcolchicin 436.
n-Methylcolchicin 439.
Methylconiin 44.
i-Methylcorydalin 419.
Methylcytisin 159.
β-Methyl-4,5-dioxycumarin 505.
Methylendihydrobenzoësäure 112.
Methylenpapaverin 295.
Methylgranatanin 139, **145**.
Methylgranatenin 139, **146**.
Methylgranatolin 139, **145**, 146.
Methylgranatonin 137.
n-Methylgranatsäure 142.
Methylgranatsäure 147.
Methylharmalin 552.
Methylharmin 548.
Methylharminsäure 550.
Methylhydrastamid 382, **383**.
Methylhydrasteïn 380.
Methylhydrasteïnoximanhydrid 380.
Methylhydrastimid 382, **383**.
Methylhydrastimidjodmethylat 384.
Methylhydrastin 376.
Methylhydrastmethylamid 385.
Methylhydrohydrastinin 390.
Methylhydrohydrastininmethyljodid 391.
Methylisostrychninsäure 267.
Methyljapaconitin 531.
Methyljodtarconin 317.
Methyl-methylengallocarbonsäure 300.
Methylmorphenol 334.
Methylmorphinmethin 332, 333, **344**, 345.
Methylmorphinhydroxyd 337.
n-Methylnaphtalanmorpholin 333.
Methylnaphtalanmorpholimethyljodid 333.
Methylnorisonarcotin 304.
Methylnornarcotin 299, **303**.
Methylpelletierin 137, 148, **149**.
Methylpyrrolidin 17.
Methylstrychnin 247, **264**.
Methyltarconin **315**, 316.
Methyltarconinsäure 318.
Methyltropidin 77.
Methyltropinsäure 82.
Methyltyrosin 503.
Mezcalin 480, **483**.
Monobromstrychnine 260.
Monochlorstrychnin 260.
Monomethylpseudomorphin 351.
Mononitrostrychnin 261.
Morphenol 335.
Morphin 1, 289, 291, **329**, 331, 332, 335, 342.
Morphinäthyljodid 337.
Morphincarbonsäureäthylester 338.
Morphinchinolinäther 337.
Morphinmethyljodid 337.
Morphinschwefelsäure 339.
Morphinviolett 340.
Morphol 334, 335.
Morpholchinon 334.
Morphothebaïn 355, 360.
Morphothebaïnjodmethylat 360.
Moschatin 569, **570**.
Mutterkornalkaloide 423.
Mycoctonin 532.
Mydriasis 86.

N.

Narceïn 12, 289, 291, **323**, 325.
Narceïnamid 327.
Narceïnimid 328.
Narceïnmethyljodid 326.
Narceïnoxim 328.
Narceïnoximanhydrid 328.
Narceïnsäure 329.
Narceonsäure 326, **328**.
Narceonsäureïmid 329.
Narceonsäureoximanhydrid 329.
Narcotin 10, 12, 289, 291, **297**, 302.
Narcotinäthyljodid 303.
Narcotinmethyljodid **302**, 325.
Nartin 321.
Nartinsäure 321.
Nichin 188, **206**.
Nicotin 1, 11, 21, **55**.
Nicotindijodmethylat 57.
Nicotinisomonojodmethylat 57.
Nicotinmonojodmethylat 57.
Nicotyrin 61.
Nitril des Cotarnmethinmethylchlorids 311.
Nitrobrucin 280.
Nitrobrucinhydrat 282.
Nitrocodeïn 347.
Nitrocryptopin 364.
Nitroharmalin 552.
Nitroisonarcotin 304.
Nitromethylhydrastimid 384, **385**.
Nitrooxyhydrastinin 392.
Nitropapaverin 295.
Nitrosoisostrychninsäure 267.
Nor-l-ecgonin 127.
Nor-d-ecgonin 128.
Norgranatanin 139, **143**.
Norhydrotropidin 73, **86**.
Normetahemipinsäure 370.
Noruarcotin 299, **303**.
Nortropan 86.
Nortropanol 87.
Nortropinon 88.
Noryohimbinsäure 474.
Nupharin 563.

O.

Octohydrocinchen 191.
Octohydronicotin 64.
Opiansäure 299, 305, 368.
Opium 1, 288.
Opiumalkaloide 288.
Oscin 106.
Oxyacanthin 408, **409.**
β-Oxyacanthin 410.
Oxyapocinchen **198**, 200.
Oxyäthyldimethylamin 333.
Oxyäthylphenylchinolin 200.
Oxyäthylpiperonylcarbonsäure 398.
Oxybenzoyltropeïn 86.
Oxyberberin 395, 405.
Oxycinchen 194.
Oxychrysanthemin 54.
Oxydiäthylphenylchinolin 197.
Oxyechitamin 462.
Oxygranatonin 143.
Oxyhydrastinin 368, 369, 371, **391.**
Oxylupinin 494.
Oxymerochinen 203.
Oxymethylentropinon 90.
Oxynarcotin 289, **323.**
Oxynicotin 62.
Oxysparteïn 153.
Oxywrightin 476.

P.

Papaveraldin 293, **296.**
Papaveraldinäthylbromid 297.
Papaveraldinmethyljodid 297.
Papaveraldylamin 297.
Papaverin 10, 12, 289, **291**, 296.
Papaverinäthylbromid 294.
Papaverinäthylchlorid 294.
Papaverinbenzylchlorid 294.
Papaverinmethyljodid 294.
Papaverinsäure 292.
Papaverolin 296.
Parabuxin 489.
Parabuxinidin 489.
Paracurare 283.
Paramorphin 351.
Paricin 164, **235.**
Paucin 503.
Paytamin 468, **469.**
Paytarinde 463.
Paytin 468.
Pelletierin 137, 148, **149.**
Pellote 480.
Pellotin 480, **481.**
Pelluteïn 489.
Pelosin **487**, 488.
Pereirin 469, **471.**
Pereirorinde 457.
Phenylacettropeïn 85.
Phenylglycolyltropeïn 85.
Physostigmin 499.
Pikroaconitin 521, 523, **525.**
Pikropseudaconitin 527, 528, **529.**
Pillijanin 426.
Pilocarpidin 25, 28, 30, **31.**
Pilocarpin **25**, 28, 30.
Pilocarpinsäure 29.
β-Pilocarpinsäure **30.**
Piperin 1, 11, 21, **50.**
Piperonylsäure 370.
Piperovatin 563.
Piperylencarbonsäure 83.
Porphyrin 457, **458.**
Porphyrosin 458.
Propionylchinin 186.
Propionylcodeïn 347.
Prothebenin 359.
Protocurarin 286.
Protocuridin 286, **287.**
Protocurin 286.
Protopin 289, 364, 509, **514.**
Protoveratridin 450, **455.**
Protoveratrin 450, **454.**
Pseudaconin 527, **529.**
Pseudaconitin 528.
Pseudoatropin 85.
Pseudochinin 212.
Pseudocodeïn 348.
Pseudoconydrin 44, 46.
Pseudoephedrin 430.
Pseudohyoscyamin 100.
Pseudojaborin 32.
Pseudojervin 450, **453**, 456.
Pseudomorphin 289, **349.**
Pseudomorphindimethylhydroxyd 351.
Pseudomorphindimethyljodid 351.
Pseudonarceïn 302, **324.**
Pseudonicotinoxyd 62.
Pseudopelletierin **137**, 138, 143.
Pseudopilocarpin 32.
Pseudotropin 103.
Pyridintricarbonsäure 292.
Pyrojapaconitin 532.

Q.

Quebrachamin 463, **467.**
Quebrachin 463, **466.**
Quebrachoalkaloide, physiologische Wirkung 467.

R.

Ratanhin 503.
Retamin 564.
Rhöadin 518.
Rhöagenin 519.
Ricinin 564.
Ricininsäure 565.
Rubijervin 450, **453.**

S.

Sabadin 444, **448**.
Sabadinin 444, **449**.
Salicylscopoleïn 107.
Salicyltropeïn 85.
Sanguinarin 509, 515, **516**.
Schwefelcyansinapin 567.
Scopolamin 65, 103, **105**.
Scopoleïne 106.
Scopolin 106.
Secalin 425.
Secalintoxin 425.
Sekisanin 561, **562**.
Senecin 565, 566.
Senecionin 565, 566.
Sepeerin 489.
Septentrionalin 533.
Sinapin 566.
Solaneïn 570, **573**.
Solanidin 572, **573**.
Solanin 569, 570, **572**.
Solanumalkaloide 21, **65**.
Sparteïn 21, **151**.
Sphacelotoxin 425.
Stachydrin 567.
Staphisagrin 535, **536**.
Staphisagroidin 537.
Staphisagroin 536.
Strychnidin 272.
Strychnin 1, 241, **254**.
Strychnindisulfonsäure 262.
Strychninmonosulfonsäure 261.
Strychninsäure 245, **262**.
Strychnol 245.
Strychnolin 252, 273.
Strychnos-Alkaloide 241.
Surinamin 503.

T.

Tarconin 315.
Tarconinmethylchlorid 316.
Tarconinsäuren 318.
Tarconinverbindungen 313.
Tarconol 318.
Tarconsäure 319.
Tautocinchonin 210.
Taxin 428.
Tetraacetylaconin 526.
Tetrabrommorphin 340.
Tetracodeïn 349.
Tetrahydrochinidin 222.
Tetrahydrochinin 187.
Tetrahydrocinchonidinnitrosonitrit 217.
Tetrahydrocinchonin 175.
Tetrahydroharmin 546, **549**, 296.
Tetrahydropapaverin **295**, 206.
Tetrahydropapaverolin 296.
Tetrahydrostrychnin 253, **271**.
Tetramethoxybenzoylisochinolin 297.
Tetramethoxybenzyl-α-isochinolin 293.
Tetramorphin 341.
Thalleiochinreaction 180.
Thebaïn 289, **351**, 360.
Thebaïnäthyljodid 356.
Thebaïnmethyljodid 355.
Thebaol 352.
Thebaolchinon 353.
Thebenin 352, **357**.
Thebeninmethinmethyljodid 358.
Thebenol 352, 355, 358.
Thebenylphenylthioharnstoff 358.
Tolylchinine 186.
Topfcurare **283**, 286.
Triacetylmorphothebaïn 360.
Tricodeïn 349.
Trigonellin 11, 13, 21.
Trihydrostrychnin 245.
Trimethylcolchicinsäure 435, 436, **440**.
Trimethylcolchidimethinsäure 441.
Trimethylcolchidimethinsäureesterjodmethylat 441.
Trimethylhydrastylammoniumjodid 371, **388**.
Trimorphin 341.
Trinitrostrychol 270.
Trioxysparteïn 155.
Tritopin 289, **364**.
Tropacocaïn 96.
Tropan 88.
Tropanon 89.
Tropasäure 69.
Tropeïne 84.
Tropidin 72, 78, 86, **91**.
Tropigenin 72, 86, **87**, 99.
Tropiliden 72, 78, 79, **93**.
Tropin 10, 69, **71**, 79, 82, 83, 86, 110.
ψ-Tropin 98.
Tropinjodür 73.
Tropinon 80, 83, 86, **89**, 113.
Tropinonoxim 112.
Tropinsäure 79, 83, **91**, 93, 110.
Tropylamine 112.
Tropylscopoleïn 107.
Tropyl-ψ-tropeïn 99.
α-Truxillin 125.
β-Truxillin 126.
γ-Truxillin 126.
Truxilline 124.
α-Truxillsäure 124.
β-Truxillsäure 125.
γ-Truxillsäure 126.
δ-Truxillsäure 126.
α-Truxillsäureanhydrid 125.
α-Truxillsäurechlorid 125.
Truxillsäurecocaïne 125, 126.
β-Truxillsäureecgonin 126.
Truxillsäuren 124.
Tubocurare 283.
Tubocurarin 241, **284**.

U.

Ulexin 156.
Upas Tieuté 241.

V.

Vellosin 471.
Veratralbin 450.
Veratridin 456.
Veratrin 1, 443, 444, **447**, 448.
Veratroidin 449, **456**.
Veratrumsäure 292, **443**, 448, 527.
Veratrylpseudaconin 529.
Verin 448.
Vernin 502.
Vicin 502, 569, **574**.

W.

Wrightin 474.

X.

Xanthalin 289, **364**.
Xanthostrychnol 245.

Y.

Yohembenin 473, **474**.
Yohimbin 473.
Yohimbinanhydrid 474.
Yohimbinsäure 474.